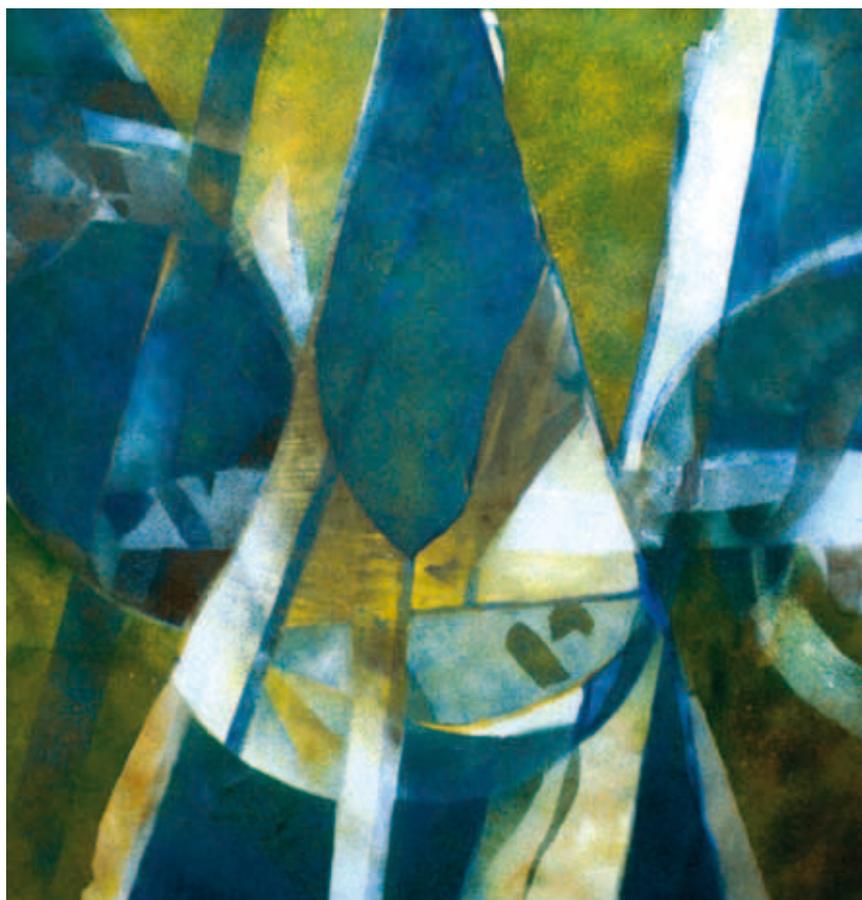


il giornale di **AMMD**

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

*Rivista
Ufficiale
dell'Associazione
Medici
Diabetologi*



Poste italiane - Spedizione in a.p. - art. 2 comma 20/c, legge 662/96 - Direzione commerciale - Napoli

Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi




IDELSON-GNOCCHI



Rivista
Ufficiale
dell'Associazione
Medici
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della Testata: AMD

Direzione: Il Giornale di AMD – Viale delle Milizie, 96 – 00192 Roma, segreteria@
aemmedi.it

Consiglio Direttivo AMD: *Presidente:* S. Gentile – *Vice-Presidente:* C.B. Giorda –
Consiglieri: A. Aiello, G. Armentano, A. Di Benedetto, F.M. Gentile, V. Manicardi, G.
Marelli, M.F. Mulas, V. Paciotti, C. Suraci – *Segretario:* V. Armentano – *Tesoriere:* P.
Fogliani – *Presidente Consulta:* F. Chiaramonte

Fondazione AMD Onlus: *Presidente:* C.B. Giorda – *Consiglieri:* A. Aiello, G. Cori-
gliano, S. De Cosmo, C. De Francesco – *Segretario:* E. Nada

Presidenti Regionali - *Abruzzo:* E. D'Ugo – *Basilicata:* G. Citro – *Calabria:* G. Gros-
si – *Campania:* N. De Rosa – *Emilia-Romagna:* A. Ciavarella – *Friuli-Venezia-Giulia:* L.
Tonutti – *Lazio:* F. Chiaramonte – *Liguria:* G. Ghisoni – *Lombardia:* A. Girelli – *Marche:*
L. Cotti – *Molise:* M.R. Cristofaro – *Piemonte-Val D'Aosta:* L. Monge – *Puglia:* L. Laviola
– *Sardegna:* A. Gentilini – *Sicilia:* C. De Francesco – *Toscana:* F. Quadri – *Umbria:* S.
Pocciati – *Veneto-Trentino Alto Adige:* A. Morea

Direttore Responsabile: Sandro Gentile, sandro.gentile1@gmail.com

C.S.R.: A. Arcangeli (*Direttore*), D. Cucinotta, A. Ceriello, S. De Cosmo, M. Gallo, U. Valen-
tini, M. Comaschi, G. Vespasiani

Gruppi a Statuto AMD:

F. Galeone (*Governo Clinico*) – A. De Micheli (*Comunicazione*) – L. Gentile (*Scuola*)

Gruppi Intersocietari

G. Grassi (*Tecnologie*) – C. Caravaggi (*Piede*) – M. Agrusta (*GISED*) – M. Parillo (*ADI-
AMD*) – D. Mannino (*Gravidanza*) – M. Di Mauro (*Attività fisica*)

Redazione

S. Gentile, A. De Micheli, A. Di Benedetto, L. Monge, G. Pipicelli
D. Antenucci, A. De Monte, S. De Riu, M. Pennica, R.A. Rabini (*Collaboratori*)
G. Corigliano (*Direttore Redazione Giornale di Aemmedi*)
M. Maggini (*Istituto Superiore di Sanità*) – P. Pisanti (*Roma*)

Coordinamento Editoriale: Cristina Ferrero, segreteria@aemmedi.it

Editore: Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l. – Via M. Pietravalle, 85 – 80131 Napoli
<http://www.idelson-gnocchi.com> – e-mail: info@idelson-gnocchi.com

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17.07.1998

Rubriche

- Editoriali
- Articoli originali
- Reviews
- Case report
- News dalla letteratura
- La ricerca in Italia:
clinica, sanitaria,
translazionale
- Newsletter sugli studi di
AMD
- Short papers dai
Congressi Regionali
- Le news di AMD

Temi

- clinica, terapia e
complicanze del diabete
e malattie metaboliche
- ricerca epidemiologica,
clinica, sanitaria,
translazionale
- educazione terapeutica
- metodologia e
formazione
- ricerca di AMD
- raccomandazioni,
standards e linee guida
- documenti di consenso
- commenti alla
letteratura scientifica
- organizzazione e
modelli assistenziali
- normativa e politica
sanitaria
- news dal web
- vita associativa AMD
- miglioramento e
qualità dell'assistenza
diabetologica

Norme per gli autori

Il Giornale di AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica editoriali, articoli originali, rassegne e casi clinici su argomenti di prevenzione, clinica, terapia e organizzazione sanitaria nel campo del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche. Apposite rubriche sono dedicate a clinica, terapia e complicanze del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche, ricerca epidemiologica, clinica, sanitaria, transazionale, educazione terapeutica, metodologia e formazione, la ricerca di AMD, raccomandazioni, standards e linee guida, documenti di consenso e raccomandazioni dei gruppi di studio intersocietari di AMD, attualità e commenti alla letteratura scientifica, organizzazione e modelli assistenziali, normativa e politica sanitaria, news dal web, vita associativa AMD, attività delle Sezioni Regionali.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altre riviste e non devono essere stati precedentemente pubblicati. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute ed in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini.

Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere fatta esplicita menzione all'autorizzazione dei Comitati Etici locali per gli studi di intervento.

Norme generali

Lavori originali: il testo dei Lavori originali, in lingua italiana, deve essere così composto.

Pagina iniziale: titolo del lavoro in italiano e in inglese in caratteri maiuscolo, cognome e iniziale del nome degli Autori, Enti di appartenenza di ciascun Autore, indirizzo per la corrispondenza (inclusi: e-mail, telefono e nome del referente), parole chiave in numero massimo di 5, in italiano e in inglese; **seconda pagina:** riassunto in italiano e in inglese di non più di 250 parole, contenente gli scopi del lavoro, indicazioni sulla casistica, gli endpoint principali o secondari, breve sintesi dei risultati e una frase per le conclusioni;

testo: il testo del lavoro non deve superare le 30.000 battute, tabelle incluse, deve prevedere una introduzione, scopo del lavoro, metodologia e descrizione della casistica, risultati, conclusioni, Figure (numerare in sequenza con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia; in formato tiff o jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di 100 mm), Tabelle (numerare con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia), eventuali ringraziamenti, e bibliografia (non deve superare le 30 voci).

Figure e tabelle vanno inserite su file a parte.

Esempi di corretta citazione bibliografica.

Riviste o articoli: Fadini GP, Sartore S, Baesso I, Lenzi M, Agostini C, Tiengo A. et al. Endothelial progenitor cells and the metabolic paradox. *Diabetes Care* 29: 714-16, 2006;

libri: Sacket DL, Richardson WF, Rosenberg EW, Hayes RB. *Evidence-based medicine. How to produce and teach EBM.* Churchill, Livingstone, New York 1997;

capitoli di libri o atti di congressi: Goodman RF, Gilson JW. The initiation of insulin treatment in type two diabetes. In: Rodriguez A e Gonzales B eds. *Pathophysiology of diabetes mellitus.* Raven Press pp. 1826-62, New York 1999.

Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di conflitto di interesse e le eventuali fonti di finanziamento.

Rassegne: il testo non deve superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. Il titolo, il riassunto e le parole chiave (non oltre 5) vanno riportate in italiano ed in inglese. La bibliografia va contenuta in massimo 50 voci.

Casi clinici: vanno presentati secondo la seguente suddivisione: storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnostica differenziale, discussione, trattamento ed eventuale follow-up. Devono contenere fino a 10 voci bibliografiche e una flow-chart diagnostico-terapeutica riepilogativa sotto forma di diagramma di flusso. Il titolo va riportato anche in inglese.

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti: devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50. Titolo, riassunto e parole chiave vanno riportate in Italiano e in inglese.

Invio dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei manoscritti in versione elettronica, Microsoft Word (non vanno utilizzati programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press) per e-mail, all'indirizzo: redazione@idelson-gnocchi.com.

Gli articoli devono essere accompagnati da una **dichiarazione** firmata da tutti gli Autori nella quale si attesti che il lavoro (citare il titolo) è inedito e non sottoposto contemporaneamente ad altra Rivista. Va indicato nella dichiarazione la presenza o assenza di **conflitto di interesse** e un indirizzo di posta elettronica dell'Autore referente per la corrispondenza. I lavori inviati verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione. Il file del lavoro deve essere corredato della foto (formato tessera su fondo chiaro, preferibilmente .jpg) e della e-mail dell'autore referente.

Bozze di stampa

Le bozze di stampa inviate all'Autore devono essere corrette entro 4 giorni. In caso contrario, la Redazione provvederà alla correzione delle bozze senza assumersi alcuna responsabilità nel caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata alla semplice revisione tipografica; le spese per eventuali modifiche del testo verranno addebitate all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita.

La redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista, senza intervenire sui contenuti.

Copie Autore: sono disponibili, su richiesta i file dei lavori in formato pdf.

Abbonamenti

Le richieste di abbonamento vanno indirizzate a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via Michele Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento annuale costa € 41,00 (estero \$ 80). I prezzi indicati sono comprensivi delle spese di spedizione. Si accettano solo rinnovi annuali da gennaio a dicembre. Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite: accredito sul cc postale n. 23190804; - assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17/7/1998.

Finito di stampare nel mese di giugno 2010.

AMD

il giornale di

Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

- **Editoriale**

Diabete e Cancro

A. Ceriello

- **Gruppo di Studio Intersocietario ADI-AMD**

Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. Il parte

G. Fatati, F. Cortinovis, L. Fontana, S. Leotta, G. Marelli, E. Mirri, M. Parillo, M. Tagliaferri, F. Tomasi, C. Tubili

- **Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID**

Indicazioni cliniche al monitoraggio continuo del glucosio

G. Grassi, P. Di Bartolo, M. Bonomo, C. Cobelli, M. Galetta, G. Galimberti, D. Iafusco, A. Maran

- **Rassegna**

Terapia insulinica e neoplasie: quali ripercussioni nella nostra pratica clinica?

S. Moscatiello, G. Forlani, G. Marchesini

- **Lavoro Originale**

Effetti dell'assistenza diabetologica sulla qualità della cura del diabete nella città di Torino

I. Malefatti, R. Gnani, C. Karaghioff, G. Costa, G.B. Giorda

- **Lavoro Originale**

Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico: follow-up a 1 anno

E. Pergolizzi, D. Gaia, P. Gennari, G. Micali, A. Ozzello

- **Editorial**

Diabetes and Cancer

A. Ceriello

5

- **Study Group ADI-AMD**

Recommendations on insulin treatment during artificial nutrition. II

G. Fatati, F. Cortinovis, L. Fontana, S. Leotta, G. Marelli, E. Mirri, M. Parillo, M. Tagliaferri, F. Tomasi, C. Tubili

7

- **Study Group AMD-SID**

Continuous glucose monitoring: clinical indications

G. Grassi, P. Di Bartolo, M. Bonomo, C. Cobelli, M. Galetta, G. Galimberti, D. Iafusco, A. Maran

15

- **Survey**

Insulin treatment and cancer risk: what are the consequences on our clinical practice?

S. Moscatiello, G. Forlani, G. Marchesini

22

- **Original Paper**

Determinants of quality in diabetes care: the population-based Torino study

I. Malefatti, R. Gnani, C. Karaghioff, G. Costa, G.B. Giorda

27

- **Original Paper**

Short time insulin treatment in newly diagnosed and catabolic type 2 diabetics: one year follow-up

E. Pergolizzi, D. Gaia, P. Gennari, G. Micali, A. Ozzello

32

- **Lavoro breve**

Il monitoraggio continuo della glicemia durante l'allattamento in donne con pregresso diabete gestazionale
A. Colatrella, M. Framarino dei Malatesta, A. Napoli

- **Lavoro Originale**

Lesioni cutanee, terapia insulinica e compenso metabolico
S. Gentile, F. Strollo

- **Subito News**

Spunti di riflessione per uno screening efficace e una prevenzione da fare "SUBITO"
La Metformina? Meglio SUBITO!
M.F. Mulas, V. Manicardi

- **Short Paper**

Continuous glucose monitoring during breast-feeding in women with previous gestational diabetes mellitus
A. Colatrella, M. Framarino dei Malatesta, A. Napoli **36**

- **Original Paper**

Dystrophic skin area, insulin treatment and glucose control
S. Gentile, F. Strollo **39**

- **Subito News**

Update from literature on: Safe Uniform Behavioral and Drug Intensive Treatment for Optimal Control
M.F. Mulas, V. Manicardi **42**

Diabete e Cancro

A. Ceriello

antonio.ceriello@hotmail.it

IDIBAPS, Institut D'Investigacions
Biomediques, August Pi i Sunyer, Villarroel 170
08036 Barcelona, Spain

Parole chiave: Cancro, diabete, insulin,
IGF-1, stress ossidativo.

Key words: Cancer, diabetes, insulin,
IGF-1, oxidative stress.

Il Giornale di AMD, 2010;13:5-6



Riassunto

Alcune evidenze suggeriscono una possibile associazione tra diabete e cancro. L'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza, via recettore IGF-1, ne rappresentano il meccanismo patogenetico. In accordo con questa ipotesi, viene suggerito che la terapia insulinica, particolarmente con glargine, potrebbe favorire lo sviluppo del cancro.

Tuttavia, lo stress ossidativo rappresenta un fattore chiave per lo sviluppo delle complicanze del diabete. Inoltre, anche lo stress ossidativo contribuisce allo sviluppo del cancro, attraverso il danno del DNA. Poiché l'insulina, compresa la glargine, così come IGF-1 siano dotati di azione antiossidante, l'ipotesi che l'associazione tra diabete e cancro possa essere mediata dallo stress ossidativo piuttosto che dall'azione mitogena dell'insulina riduce l'importanza del trattamento insulinico nel diabete a questo riguardo.

Summary

Evidence suggests the existence of a possible association between diabetes and cancer. Hyperinsulinemia and insulin resistance, via IGF-1 receptor, have been suggested as pathogenetic mechanism. Consistent with this hypothesis, recent data suggest that insulin therapy, particularly with insulin glargine, might favor the development of the cancer.

However, oxidative stress is the key pathogenetic factor for the development of complications in diabetes. Oxidative stress also contributes to the development of cancer, through the DNA damage.

Because insulin, including insulin glargine, as well as IGF-1 have antioxidant action, the hypothesis that the association between diabetes and cancer might be mediated through oxidative stress more than through the mitogenic action of insulin, decreases the concern regarding the insulin therapy in diabetes.

Di recente molta attenzione, e conseguente preoccupazione, sono state poste sul possibile legame tra cancro e diabete.

Paradossalmente l'attenzione è stata scatenata dagli studi pubblicati riguardanti l'insulina glargine e la sua potenziale cancerogenicità (discussi nell'articolo di Moscatiello et al.), mentre le evidenze tra la possibile relazione tra diabete e cancro erano disponibili ben prima che questi studi fossero pubblicati (vedi l'articolo di Moscatiello et al. che compare in questo numero del Giornale di AMD).

Non solo esistono evidenze che diabete e cancro possono essere fortemente associati, ma, e ritengo sia meno noto, anche di una associazione tra iperglicemia postprandiale e maggior rischio di cancro (1-6).

Perché pongo l'attenzione anche su quest'altro aspetto? Lo scopo è di cercare di capire meglio le cause che pato-fisiologicamente possono legare diabete e cancro.

Le ipotesi più note suggeriscono che l'iperinsulinemia e l'insulino resistenza possano favorire il cancro per il ben noto effetto mitogeno dell'insulina. In realtà non sarebbe l'insulina di per sé ad avere quest'effetto ma la stimolazione dei recettori per l'IGF-1 che anche l'insulina effettua. Questo aspetto è molto ben dettagliato nell'articolo di Moscatiello et al.

Poca attenzione è però dedicata ad un altro aspetto proprio del diabete, e cioè che esso si accompagna a produzione di stress ossidativo (7). Come è noto lo stress ossidativo, danneggiando il DNA, può favorire lo sviluppo di neoplasie (8). Lo stress ossidativo servirebbe anche a spiegare la relazione tra iperglicemia postprandiale e neoplasie, in quanto è noto che la glicemia postprandiale genera radicali liberi (9).

È probabile che ponendo l'attenzione sullo stress

ossidativo e non solo sulla possibile azione mitogena dell'insulina lo scenario possa risultare anche più tranquillizzante, perché è stato ben documentato che l'insulina ha una potente azione antiossidante (10) e che questo è valido anche per la glargine (11).

Inoltre, se è vero che il diabete, come l'obesità, si associa ad un aumentato stress ossidativo, e quindi l'associazione con il cancro può essere facilmente spiegata da un punto di vista patogenetico, l'associazione tra iperinsulinemia, terapia insulinica e cancro è più difficilmente spiegabile, anche perché se da una parte l'IGF-1 ha una indubbia azione mitogena, dall'altro esso è anche uno dei più importati, in senso favorevole, modulatori della attività antiossidante intracellulare (12) e quindi, paradossalmente, risulterebbe proteggere dal rischio di cancro.

Questo approccio, quindi, servirebbe anche a differenziare tra associazione tra diabete a cancro e tra insulina, terapia insulinica e rischio di neoplasie.

A mio parere, comprendere l'associazione tra cancro e diabete costituisce una importante sfida per la ricerca futura, mentre per quanto riguarda il ruolo dell'insulina, soprattutto della terapia insulinica, sarei, anche se molto cauto, francamente non molto preoccupato.

BIBLIOGRAFIA

1. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283: 2552-2558.
2. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:1171-1176.
3. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1293-1300.
4. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:138-147.
5. Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2005; 16:1165-1169.
6. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30:561-567.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.
8. Weinberg F, Chandel NS. Reactive oxygen species-dependent signaling regulates cancer. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 3663-373.
9. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.
10. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 15B-26B.
11. Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2004; 24: 325-336.
12. Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y, Song YH, Titterington J, Delafontaine P. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2684-2690.



Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. Il parte

G. Fatati¹, F. Cortinovis², L. Fontana³, S. Leotta³, G. Marelli⁴, E. Mirri¹, M. Parillo⁵, M. Tagliaferri⁶, F. Tomasi⁷, C. Tubili⁸.

fatati.giuseppe@tiscali.it

giuseppe.morelli@aovimercate.org

s.leotta@tiscali.it

Parole chiave: diabete, iperglicemia da stress, supporto nutrizionale, nutrizione artificiale.

Key words: diabetes, stress hyperglycemia, nutritional support, artificial nutrition.

Il Giornale di AMD, 2010;13:7-14



controllo glicemico è di fondamentale importanza nel paziente critico in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari ha focalizzato l'attenzione sul controllo dell'iperglicemia post-prandiale, sulla variabilità glicemica e sull'emoglobina glicata. Molti pazienti ospedalizzati non ricevono un supporto nutrizionale adeguato alle proprie necessità o indirizzato alla prevenzione e cura della malnutrizione proteica (PEM): una delle ragioni di un inadeguato trattamento è dovuta ad un inadeguato controllo glicemico. In questo senso l'iperglicemia è il principale ostacolo alla pratica di un adeguato supporto nutrizionale. In altre parole, una nutrizione artificiale praticata senza adeguato trattamento insulinico può causare scompenso metabolico grave. Il Gruppo di Studio ADI-AMD (Associazione Italiana di Dietologia e Nutrizione Clinica - Associazione Medici Diabetologi) hanno sottoposto a revisione le raccomandazioni emanate nel 2005. Il livello di prova fornito per ogni raccomandazione è stato classificato in accordo con "the National Guidelines Plan". Il documento riporta gli obiettivi considerati desiderabili per la gestione della maggior parte con iperglicemia e che ricevono nutrizione artificiale. Comorbidità ed altri fattori connessi giustificano scelte differenti in specifici casi.

Riassunto

La prevalenza di diabete in pazienti ricoverati non è stimabile esaurientemente: nel 2000 il 12,5% dei pazienti dimessi dagli ospedali USA avevano diagnosi di diabete. In Italia disponiamo di informazioni limitate e variabili: il 6% di diagnosi di diabete in pazienti dimessi da ospedali in Campania ed il 21% in Emilia Romagna. Questi dati non considerano l'iperglicemia da stress. Vi sono infatti tre possibili forme di iperglicemia intraospedaliera: diabete diagnosticato prima dell'ospedalizzazione, diabete diagnosticato durante il ricovero e iperglicemia da stress, ovvero iperglicemia evidente durante la degenza, seguita da normoglicemia dopo la dimissione. Studi osservazionali indicano chiaramente quando l'iperglicemia, sia da diabete noto che da stress, peggiori la prognosi, provocando incremento di morbilità, di mortalità ed allungamento della degenza. Viceversa, studi di intervento documentano che uno stretto controllo glicemico migliora significativamente la prognosi ed è anche riconosciuto che il buon

Summary

The prevalence of diabetes in hospitalized patients is not well identified; in year 2000, 12.5% of patients discharged from U.S. hospitals were diagnosed as having diabetes. In Italy data are limited; in Campania, these data show a 6% prevalence of diabetes in discharged patients, while in Emilia Romagna it reaches 21%. These data do not consider stress hyperglycemia. There are in fact three categories of people who may have hyperglycemia during hospitalization: those with known diabetes diagnosed before hospitalization; those with diabetes diagnosed during hospitalization; and those with stress hyperglycemia, i.e. hyperglycemia occurring during hospitalization, but decreasing at the time of discharge. Observational studies have clearly shown how hyperglycemia leads to a worsening of prognosis because of increased morbidity and mortality and of longer hospitalization in cases of known diabetes and of stress hyperglycemia. Intervention studies have confirmed that strict glycaemic control brings about significant improvement of prognosis, thus the importance of good glycaemic

1 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, Santa Maria Hospital, Terni

2 Clinical Nutrition Unit; Bergamo Hospital, Bergamo

3 Diabetes Centre, Sandro Pertini Hospital, Rome

4 Diabetes Centre, General Hospital, Desio

5 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, San Sebastiano Hospital, Caserta

6 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Timoteo Hospital, Termoli

7 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Anna Hospital, Ferrara

8 Diabetes Centre, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome

control is recognized today, also for critically ill patients receiving artificial nutrition. In recent years, the interest in prevention of microangiopathic and macroangiopathic complications has shifted the interest toward hyperglycemic peaks and glycemic variability, along with the "glycated hemoglobin" factor. In hospitals most patients do not receive adequate nutritional support for their calorie requirements, either for preventing or curing protein-energy malnutrition (PEM). One of the reasons for inadequate treatment is precisely the fear of worsening hyperglycemia; in this perspective, hyperglycemia is considered the major obstacle in practicing proper nutritional support. On the other hand, the use of artificial nutrition without an adequate insulin therapy may cause a serious metabolic decompensation. The ADI-AMD (Italian Dietetics and Clinic Nutrition Association- Diabetologist Association) Diabetes study group (GS) considered advisable to review the previous recommendations drawn up in 2005. The scientific proof level at the basis of each recommendation was classified according to that provided for by the National Guidelines Plan. The document reports the objectives considered desirable in handling the majority of the patients with hyperglycemia while receiving artificial nutrition; comorbidity and other factors connected with the individual case may justify different choices.

Indicazioni alla nutrizione artificiale

R: La Nutrizione Artificiale (NA) è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui la alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata. Livello di Prova I, Forza A

R: Gli obiettivi principali della terapia nutrizionale sono la prevenzione e il trattamento della malnutrizione ed il supporto calorico proteico negli stati di ipercatabolismo. Livello di Prova I, Forza A

R: La Nutrizione Enterale (NE) va considerata di prima scelta rispetto alla Nutrizione Parenterale (NP). La NP va utilizzata quando la NE non è praticabile o risultati insufficiente a coprire i fabbisogni. Livello di Prova I, Forza A

K: La persona candidata alla nutrizione artificiale deve essere considerata in condizioni critiche.

K: La NA migliora significativamente la prognosi in numerosi quadri patologici, con riduzione di morbilità e mortalità, miglioramento del decorso clinico e della qualità di vita.

La Nutrizione Artificiale (NA) è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui la alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata.

In tali soggetti la terapia nutrizionale risulta indicata nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione (condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzazione dei nutrienti tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità della vita) e nel soddisfare gli aumentati fabbisogni calorico-proteici tipici degli stati di ipercatabolismo (risposta metabolica allo stress secondario ad eventi patologici, come politraumi, sepsi, interventi di chirurgia maggiore, caratterizzata da un'accentuata proteolisi muscolare e deplezione di proteine viscerali) 1,2. Le perso-

ne in NA devono essere considerate in condizioni critiche come suggerito dal Comitato per le Linee Guida della Società Americana di Terapia Intensiva che inserisce le "gravi turbe nutrizionali che richiedono un supporto nutrizionale" tra le caratteristiche di criticità al pari delle seguenti condizioni morbose: instabilità emodinamica; insufficienza respiratoria con o senza necessità di ventilazione meccanica; insulto neurologico acuto ed ipertensione endocranica; insufficienza renale acuta; disordini endocrini e/o metabolici pericolosi per la vita; overdose; reazioni avverse ai farmaci ed intossicazioni; disordini della coagulazione ed infezioni gravi³. La NA migliora significativamente la prognosi di numerosi quadri patologici, con riduzione di morbilità e mortalità⁴, miglioramento del decorso clinico⁵ e della qualità di vita⁶. In particolare la review di Stratton, Green e Elia ha evidenziato i grandi benefici della Nutrizione Enterale: in 12 RCT's (600 soggetti) si è ridotta la mortalità (23% vs. 11%), in 17 RCT's (749 soggetti) si è assistito ad una riduzione delle complicanze totali (48% vs. 33%) ed in 9 RCT's (442 soggetti) si è documentata la riduzione delle complicanze infettive (46% vs. 23%). Tali risultati sono correlati all'incremento dell'intake nutrizionale ed al recupero di peso⁷. Si definisce Nutrizione Enterale (NE) la modalità che permette di veicolare i nutrienti nel tubo digerente (stomaco, duodeno o digiuno) mediante sonde e Nutrizione Parenterale (NP) la modalità di somministrazione dei nutrienti attraverso la via venosa (in vena periferica o in vena centrale)^{8,10}. La NE risulta di prima scelta rispetto alla NP in quanto più fisiologica, gravata da minori effetti collaterali e meno costosa^{9,11,12,13}. La NP va utilizzata quando la NE non è praticabile o quando risulta insufficiente a coprire i fabbisogni del soggetto. Le condizioni anatomo-funzionali di inabilità del tratto digerente costituiscono controindicazioni all'uso della NE. In particolare i quadri di insufficienza intestinale secondari a sindrome dell'intestino corto o a grave enteropatia, il vomito intrattabile, ileo paralitico, oppure le condizioni di occlusione meccanica o di severa ischemia intestinale ed infine la presenza di fistole digiunali o ileali ad alta portata fanno propendere verso la NP^{9,10}. Sia la NE che la NP necessitano di precisi protocolli di monitoraggio in quanto sono possibili vari tipi di complicanze: metaboliche (comuni a NE e a NP), gastrointestinali e meccaniche secondarie a NE ed infine legate all'accesso venoso centrale per NP⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE). Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale 2002; 20: S5-S8.
2. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002; 26 (Suppl 1): 9SA.
3. Guidelines for the Definition of Intensive and the Practice of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1992; 20: 540-2.

4. Basics in Clinical Nutrition. Edited for ESPEN Courses. Third Edition, 2004.
5. Malone M. Longitudinal assessment of outcome health status and changes in lifestyle associated with long-term home parenteral and enteral nutrition. *JPEN* 2002; Vol. 26: n. 3.
6. Winkler M. Quality of life in adult home parenteral nutrition patients. *JPEN* 2005; 29: 162-70.
7. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Oxford: CAB International 2003.
8. Scolapio JS: A review of the trends in the use of enteral and parenteral nutrition support. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 403-7.
9. Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE). Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002; 20: S23-S33.
10. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (Suppl 1): 18-9SA.
11. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. Evidence supports nutritional support. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 177-9.
12. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients *JPEN* 2003; 27: 355-73.
13. M Stroud, H Duncan, J Nightingale: Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl VII): VII1-VII12.

Nutrizione artificiale e iperglicemia Nutrizione Parenterale vs Nutrizione Enterale: l'effetto incretinico

Le concentrazioni plasmatiche di glucosio dipendono dal bilanciamento tra la quota di glucosio pervenuto nell'organismo in seguito all'assorbimento intestinale e quella prodotta de novo. In condizioni basali di digiuno la glicemia riflette la produzione di glucosio da glicogenolisi e neoglucogenesi, tali processi sono principalmente a sede epatica, ma anche renale¹ e forse intestinale². Nel periodo postprandiale l'assorbimento di glucosio per via enterale determina la gran parte della concentrazione del glucosio circolante, mentre è soppressa la neoglucogenesi epatica.

Nel paziente critico vi è uno stato di insulino resistenza epatica tale da rendere inefficace la fisiologica soppressione: come conseguenza si assiste ad un incremento di produzione endogena di glucosio che si aggiunge alla quota assorbita a livello enterico.

Il metabolismo glucidico non dipende solamente dalla disponibilità alimentare di glucosio, ma anche dalla modalità di somministrazione, in particolare per ciò che attiene alla nutrizione artificiale.

L'alimentazione per via orale provoca la secrezione di una moltitudine di ormoni gastrointestinali che oltre a mo-

dulare la motilità gastrointestinale, la secrezione gastrica, la produzione di succo pancreatico, la contrazione della cistifellea, permettono un migliore e più rapido metabolismo del glucosio assorbito tramite lo stimolo alla secrezione insulinica. Agli inizi del novecento Moore, ipotizzò che il duodeno liberasse un fattore stimolante la secrezione pancreatica³. In seguito La Barre usò per primo il termine di "incretina" per indicare l'attività ormonale intestinale che poteva agire sull'attività secretoria endocrina del pancreas⁴. Il più importante fra tali ormoni è il GLP-1 (Glucagon like peptide-1) che regola soprattutto l'iperglicemia postprandiale, grazie al suo effetto di stimolare la liberazione di insulina dalle cellule beta e di inibire quella di glucagone dalle cellule alfa⁵. La Nutrizione Enterale (NE) fornisce uno stimolo insulino tropico maggiore rispetto alla somministrazione parenterale di un preparato isoglicemico: questo è un effetto che possiamo definire incretinico⁶; è evidenza condivisa che i pazienti nutriti tramite alimentazione parenterale richiedano quote maggiori di insulina per ottenere un buon controllo glicemico rispetto ai pazienti nutriti per via enterale. Una alimentazione parenterale long term rappresenta un rischio reale per malattia diabetica in bambini con una anamnesi negativa per diabete⁷. Infine nei pazienti affetti da pancreatite la NE consente un miglior controllo glicometabolico rispetto ai trattati con NP⁸. La spiegazione di tali osservazioni risiede, verosimilmente, nell'effetto di insulina secrezione incretina mediata legato alla NE e non presente con la Nutrizione Parenterale⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Stuvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al. Important role of the kidney in human carbohydrate metabolism. *Med Hypotheses* 1999; 52: 363-6.
2. Mithieux G. The new functions of the gut in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 445-9.
3. Moore B, Edie ES, Abram JH: On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906; 1: 28-38.
4. La Barre J, Still EU: Studies on the physiology of secretin. *Am J Physiol* 1930; 91: 649-53.
5. Drucker DJ, Nauck MA.: The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
6. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
7. Beltrand J, Colomb V, Marinier E, Daubrosse C, Alison M, Burcelin R, Cani PD, Chevenne D, Marchal CL: Lower insulin secretory response to glucose induced by artificial nutrition in children: prolonged and total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 2007; 62: 624-9.
8. Petrov MS, Zagainov VE: Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis: a systematic review. *Cl Nutr* 2007; 26(5): 514-23.

9. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.

Gli obiettivi del controllo Glicometabolico in corso di nutrizione artificiale ed i rischi di ipoglicemia

R: La normalizzazione dei livelli glicemici utilizzando protocolli intensivi di infusione insulinica (IIP) migliora gli esiti clinici nelle persone in condizioni critiche. Livello di Prova II, Forza B

R: Il raggiungimento di targets glicemici "prossimi alla normalità" deve essere graduale: anche nelle terapie intensive deve realizzarsi in 6-24 ore, per non aumentare il rischio di ipoglicemia. Livello di Prova VI, Forza B

R: Il target di 80-110 mg/dl è indicato nelle persone in condizioni critiche in terapia intensiva medica e chirurgica. Livello di Prova II, Forza B

R: Nelle persone ospedalizzate in condizioni non critiche i valori auspicabili sono <126 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl postprandiale o random. Livello di Prova VI, Forza B

R: Valori glicemici < 140 mg/dl sono sufficienti nelle persone ricoverate in Unità Coronarica indipendentemente dalla presenza o meno di diabete in anamnesi. Livello di Prova VI, Forza B

R: Nelle persone con coronaropatia ricoverate in degenze non intensive è raccomandato un target <180 mg/dl. Livello di Prova VI, Forza C

K: L'iperglicemia è un importante fattore prognostico sfavorevole, sia nelle persone con diabete, sia in quelle non diabetiche.

K: Le persone con iperglicemia da stress devono essere studiate dopo l'evento acuto per verificare il livello di compromissione metabolica con glicemia a digiuno, HbA1c ed eventualmente OGTT.

K: Le persone in NA ricoverate nelle degenze ordinarie o seguite in RSA o a domicilio, in condizioni cliniche stabilizzate, possono essere trattate con gli stessi standard di quelle in condizioni non critiche.

K: La variabilità glicemica, è un importante fattore prognostico nelle persone in condizioni critiche.

Si definisce "iperglicemia" un livello di glucosio ematico a digiuno o postprandiale (o random) superiore ai livelli prefissati sulla base del comportamento di questa variabile nella popolazione sana. Le società scientifiche che si occupano di diabete hanno recepito le indicazioni dell'ADA che pongono il limite superiore del range glicemico normale a 100 mg/dL1. Una glicemia superiore a 126 mg/dL, confermata in almeno due rilevazioni, consente la diagnosi di diabete; i valori compresi fra 100 e 126 mg/dL indicano un'alterazione del metabolismo glucidico (IFG)2. I valori postprandiali rilevati 2 ore dopo un pasto generalmente non superano nella popolazione sana il livello di

140 mg/dL3. L'iperglicemia è una caratteristica frequentemente riscontrabile negli ospedalizzati (è rilevabile fino al 38% dei ricoverati) specie in quelli con gravi patologie che evocano una risposta da stress4. Circa un terzo delle persone con iperglicemia non riferisce una precedente storia clinica di diabete; in quelle con sindrome coronarica acuta all'ingresso la sua prevalenza è del 25-50%4.

L'iperglicemia è un importante fattore prognostico sfavorevole, sia nei diabetici, sia nei non diabetici5,6. Nelle persone con IMA l'effetto prognostico sfavorevole dell'iperglicemia si rileva anche dopo la dimissione da 1 fino a 6 mesi7,8. L'iperglicemia svolge un ruolo proinfiammatorio documentato dagli alti livelli di molecole di adesione, citochine e metaboliti dell'Ossido Nitrico che si riscontrano in tale condizione; la terapia insulinica, oltre a correggere l'iperglicemia, svolge di per sé un ruolo antinfiammatorio, riducendo i livelli dei suddetti indici9. Non esiste in letteratura una definizione unanime dei livelli glicemici che definiscono questa condizione per cui sono stati suggeriti, in persone con traumi, targets di 150 mg/dL10, 11 o di 139 mg/dL12 e, in quelle in Terapia Intensiva, di 125 mg/dL13. Le persone con iperglicemia da stress devono essere studiate dopo l'evento acuto con glicemia a digiuno, HbA1c ed eventualmente con OGTT14. È verosimile che i target debbano essere differenziati fra diabetici e non diabetici che esprimono un'iperglicemia da stress, dato l'adattamento tissutale all'iperglicemia nei primi e la diversa soglia di risposta iperglicemica allo stress. In una metanalisi il rischio di mortalità ospedaliera è circa 4 volte maggiore nei non diabetici che al ricovero per IMA presentano una glicemia superiore a 110 mg/dL5; per i diabetici invece valori all'ingresso >180 mg/dL si associano ad un aumento della mortalità del 70%6. In un'analisi post hoc nelle persone in ICU mediche e chirurgiche, che aveva confermato la riduzione di mortalità e morbilità con la terapia insulinica intensiva e lo stretto controllo glicemico, è stata osservata una assenza di benefici sulla mortalità fra quelle con anamnesi positiva per diabete, in particolare se trattate con ipoglicemizzanti orali15. Il target glicemico è ancora oggetto di discussione, ma è probabile che non esistano livelli ottimali "universali" per le diverse tipologie di soggetti, alla luce dei possibili rischi di un approccio terapeutico aggressivo. Per rendere valutabili i risultati vi è la necessità di unificare i parametri standardizzati di buon controllo glicometabolico. A tale scopo può essere utilizzata la definizione di controllo glicemico in 6 livelli proposta da Finney21 che comprende:

- ipoglicemia: < 80 mg/dL
- controllo aggressivo: 80-110 mg/dL
- controllo accettabile: 111-144 mg/dL
- controllo intermedio: 145-180 mg/dL
- controllo mediocre: 181-200 mg/dL
- iperglicemia: > 200 mg/dL

Il monitoraggio della glicemia nelle persone in condizioni critiche deve essere effettuato con glucometri validati nelle ICU, onde evitare errori soprattutto sul versante dell'ipoglicemia. Un contributo alla prevenzione dell'ipo-

glicemia potrà essere fornito dai sensori sottocutanei per i glucosio interstiziale che forniscono letture in tempo reale^{15,16}. La normalizzazione dei livelli glicemici utilizzando protocolli intensivi di infusione insulinica (IIP) migliora gli esiti clinici nelle persone in condizioni critiche nelle Terapie Intensive^{6,11,17,18,19}. In questo tipo di soggetti il controllo glicemico dovrebbe pertanto essere aggressivo²⁰.

Il raggiungimento di questo obiettivo nella pratica clinica espone ad un più alto rischio di ipoglicemia: già negli studi di Leuwen i soggetti sotto stretto controllo glicemico avevano un aumento degli episodi di ipoglicemia dallo 0.8% al 5.1% (6,19). Un aumento degli episodi di ipoglicemia con il conseguente aumento del rischio e degli eventi cardiovascolari è stato riportato nelle Unità di Terapia Intensiva traumatologica²¹ e soprattutto cardiologica^{22,23} e richiede un impegno infermieristico 2-6 volte più alto di un approccio meno aggressivo^{24,25,26,27}. L'inizio più o meno precoce della NA e i protocolli di somministrazione seguiti nei diversi Centri (timing relativo di inizio e di integrazione di NP e NE) giocano un ruolo importante.

Nei report di stretto controllo glicemico, la NE è stata iniziata non appena ottenuta la stabilizzazione emodinamica dei soggetti, con integrazione/sostituzione parenterale in caso di insufficiente apporto¹⁵.

Il target di 80-110 mg/dL è indicato dall'ADA per le persone in condizioni critiche²⁸. Valori più alti (<140 mg/dL) potrebbero essere sufficienti nei soggetti ricoverati in Unità Coronarica indipendentemente dalla presenza o meno di diabete in anamnesi. Il tentativo di ottimizzare la glicemia deve comunque essere effettuato anche se i benefici di questo approccio non sono ancora completamente documentati^{14,29}.

Nel DIGAMI 2 il protocollo di intervento intensivo non è riuscito a raggiungere i targets aggressivi prefissati e non ha comportato miglioramento della prognosi rispetto ad un approccio meno aggressivo³⁰. Nelle singole realtà ospedaliere può pertanto essere raccomandato inizialmente un target meno aggressivo (accettabile: 111-144 mg/dL secondo Finney) che nello Stanford Project si è dimostrato efficace nel ridurre mortalità (-9.3%) e morbilità in Unità di Terapia Intensiva con soggetti portatori di varie patologie¹⁸.

In ogni caso il raggiungimento di targets glicemici "near normal" deve essere graduale: anche nelle Terapie Intensive deve realizzarsi in 12-24 ore perchè una correzione più rapida può aumentare il rischio di ipoglicemia¹⁵. L'implementazione dei protocolli terapeutici nelle singole Unità, spostandoli da valori più conservativi agli 80-110 mg/dL, come raccomandato da ACE e ADA deve essere realizzata gradualmente stabilendo degli obiettivi intermedi (90-119 mg/dL) e incrementando prudentemente (40%) i boli di insulina in uso, come dall'esperienza di Yale³¹. È stata sottolineata anche nei soggetti ospedalizzati l'importanza della variabilità glicemica,^{32,33}: la sua misurazione attraverso la deviazione standard o altri indici ad hoc (lability index, hyperglycemic index - 34) è un importante fattore

prognostico nelle persone in condizioni critiche. Nelle persone ospedalizzate in condizioni non critiche i valori ottimali sono secondo l'ADA <126 mg/dL a digiuno e <180-200 mg/dL postprandiale o random²⁸ e secondo l'ACE <110 mg/dL preprandiale e <180 mg/dL postprandiale²⁰.

Nelle persone con coronaropatia ricoverate in degenze non intensive è raccomandato un target <180 mg/dL¹⁴. Nelle persone in condizioni non critiche, i principali ostacoli al raggiungimento di targets glicemici ottimali sono: le ripercussioni metaboliche dello stress e della patologia di base, l'irregolarità dell'orario dei pasti, l'insufficiente intake nutrizionale, l'ipoglicemia e l'inappropriata correzione di valori troppo alti o troppo bassi ("sliding scales")³⁵. Anche se i soggetti in NA ospedalizzati devono essere considerati alla stregua di persone in condizioni critiche²⁹, una buona parte di essi, ricoverati nelle degenze ordinarie, seguiti in RSA o a domicilio, in condizioni cliniche stabilizzate, possono essere trattati con gli stessi standard di quelle in condizioni non critiche. È auspicabile che ogni Centro utilizzi un protocollo standardizzato intensivo di infusione insulinica. Le caratteristiche essenziali di tale protocollo devono essere quelle di consentire un controllo glicemico quanto più possibile ottimale e di avere disponibile un mezzo pratico che ne consenta un'utilizzazione costante. In letteratura sono presenti esperienze notevolmente complesse ed altre di più semplice attuazione^{32,36,37}.

BIBLIOGRAFIA

1. AMD, Diabete Italia, SID: Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica 2007.
2. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation 2006. WHO Document Production Services, Geneva, 2006.
3. IDF Guidelines for management of postmeal glucose 2007.
4. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, Herndorn DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001; 51: 540-544.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
6. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi S, Masudi SA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078-86.
7. Mehta SR, Yusuf S, Diaz Rm, Zhu J, Pats P, Xavier D, Prolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. CREATE-ECLA Trial Group. Effect of glucose insulin potassium infusion on mortality in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293: 437-446.

8. Cheung NW, Wong vW, McLean M The hyperglycemia Intensive Insulin infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29: 765-770.
 9. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005; 115: 2069-71.
 10. Hoedemakers CW, Pickkers P, Netea MG, van Deuren M, Van der Hoeve JG. Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9: R790-7.
 11. Collier B, Diaz J jr, Forbes R, Morris J jr, May A, Guy J, Ordaz A, Dupont W, Miller R, Jensen G. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPEN* 2005; 29: 353-9.
 12. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 921-4.
 13. Reed CC, Stewart RM, Shwerman M et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1048-54.
 14. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Cervello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610-9.
 15. Mebis L, Gunst J, Langouche L, Vanhorebeek i, Van den Berghe G. Indication and practical use of intensive insulin therapy in the critically ill. *Current Opinion Crit Care* 2007; 13: 392-8.
 16. Kondepoti VR, Heise M. Recent progress in analytic instrumentation for glycemic control in diabetic and critically ill patients. *Ann Bioanal Chem* 2007; 388: 545-63.
 17. Grey N, *Endocr Pract* 2004; 10 (S2): 46-53.
 18. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
 19. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
 20. ACE/ADA Task force on inpatient Diabetes. Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract* 2006; 12: 459-68.
 21. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2008; 12: R29 doi: 10.1186/cc6807.
 22. Oksanen T, Skifvars MB, Varpula T, Kurfunen A, Petela V, Nurmi j, Castren M. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2093-100.
 23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meerhellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oepert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kienthoph M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. The German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
 24. Almkruse K, Bull EM, Laake JH. Nurse-led implementation of an insulin infusion protocol in a general intensive care unit: improved glycaemic control with increased costs and risk of hypoglycaemia signals need for algorithm revision. *BMC Nursing* 2008; 7:1.
 25. Preiser JC, Devos P. Tight glucose control in critically ill adults (European Glucontrol trial). *JAMA*. 2008 Dec 17; 300: 2726-7.
 26. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Aug 27; 300: 933-44.
 27. Brunkhorst FM, Engel C, Kuhnt E. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycaemia: results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33 (S1): 19-27.
 28. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-54S.
 29. Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, Fritz VI, McAdams S. Continuous Insulin Infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery. *J Card Surg* 2005; 20: 403-7.
 30. Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
 31. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi S. Clinical results of an update insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005; 18: 188-91.
 32. Monnier L, Colette C, Leclerc L et al. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 185-6.
 33. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentrations and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244-52.
 34. Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW. Hyperglycemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care* 2004; 8: R122-7.
 35. Umpierrez G. Sliding Scale Insulin Use: Myth or Insanity?, *Am J Med* 2007; 120, 563-8.
 36. Hirsch IB. Insulin analogues. *NEJM* 2005; 352, 174-83.
 37. Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2005; 355: 1903-11.
- Quando e come iniziare la nutrizione artificiale
- R: La Nutrizione Artificiale va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è ≤ 200 mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità. Livello di Prova V, Forza B

K: L'induzione della NA deve essere lenta e graduale, specie per la quota di glucosio. Il fabbisogno calorico-proteico della persona con diabete non è dissimile da quello dei non diabetici.

La Nutrizione Artificiale (NA) va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è a valori ≤ 200 mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o ipersmolarità¹.

L'induzione della NA deve essere lenta e graduale, specie per la quota di glucosio: pertanto, calcolati i fabbisogni del soggetto, si inizia il primo giorno con un quantitativo non superiore alla metà della dose prevista e, monitorando la risposta individuale, si incrementa quotidianamente fino a raggiungere la dose target nel giro di 3-7 giorni. Il fabbisogno calorico-proteico della persona con diabete non è dissimile da quello della persona senza diabete.

Nel caso non si misuri il dispendio energetico (calorimetria indiretta) è possibile stimare il fabbisogno calorico basale (BEE) tramite la formula di Harris-Benedict:

Uomini: $66.5 + [13.75 \times \text{peso att. (kg)}] + [5 \times \text{altezza (cm)}] - [6.75 \times \text{età (anni)}]$

Donne: $655 + [9.56 \times \text{peso att. (kg)}] + [1.85 \times \text{altezza (cm)}] - [4.67 \times \text{età (anni)}]$

Da tenere in considerazione l'aumento della spesa energetica riconducibile alla situazione di stress acuto, (dal 10 al 30% a seguito di intervento chirurgici, dal 10 al 40% nel politrauma, dal 10 al 60% nelle gravi infezioni e nello stato settico, a più del 100% nelle ustioni estese). In tali condizioni, l'impiego della NA è volto a soddisfare le aumentate richieste energetiche ed a contenere anche la perdita di azoto. Il fabbisogno calorico pertanto va corretto moltiplicandolo per i coefficienti di attività o per quelli di patologia secondo lo schema sottoriportato.

FATTORI di attività:

Riposo assoluto 1.00; Allettato sveglia 1.10; Deambulante 1.25-1.50

FATTORI di patologia:

Malnutrito 1.00; Chirurgia elettiva 1.10; Chirurgia complicata 1.25; Trauma o sepsi 1.25-1.50

Il controllo della glicemia va effettuato di regola mediante glucometro: all'inizio ogni 2-3 ore, successivamente, dopo aver completato l'induzione della NA e verificato la tolleranza del soggetto, a distanza di tempo maggiore, ma con una cadenza definita a seconda del protocollo strutturato, (ma almeno 3-4 determinazioni al giorno) nelle 24 ore: l'autocontrollo rappresenta uno strumento fondamentale per il raggiungimento dell'equilibrio glicometabolico. La persona in terapia intensiva o in situazione di instabilità metabolica intercorrente, richiede un maggior numero di controlli¹.

Nutrizione enterale

La Nutrizione Enterale (NE) è indicata a tutti quei soggetti che non si alimentano in modo adeguato e deve rappresentare l'opzione di prima scelta quando il tratto gastro-intestinale sia "funzionante" e "praticabile".

Ciò vale anche in condizioni di iperglicemia/diabete. La NE può risultare di difficile esecuzione in presenza di gastroparesi - condizione clinica di facile riscontro nella persona affetta da diabete - che, se non diagnosticata, può portare a complicanze anche gravi quali ab ingestis in soggetti non coscienti. La gastroparesi è secondaria non solo alla neuropatia autonoma, ma può dipendere anche dall'iperglicemia e come tale essere reversibile.

Non è al momento noto il preciso meccanismo che correla i valori glicemici ed in particolare l'iperglicemia alla funzione motoria dello stomaco: sono state ipotizzate anomalie nei pathway nervosi, umorali e cellulari². Clinicamente la gastroparesi si presenta con senso di sazietà precoce, nausea e vomito che possono essere trattati con farmaci quali i procinetici e con la somministrazione dei nutrienti a valle dello stomaco, tramite sondino nasodigunale o tramite digiunostomia. Oltre alla difficoltà legata alla somministrazione della miscela, tale condizione determina un difficile compenso glicometabolico legato all'imprevedibile assorbimento della miscela stessa^{3,4}. Ciò impone un controllo glicemico più stretto.

Nutrizione parenterale

La Nutrizione Parenterale (NP) deve essere utilizzata quando vi sia una controindicazione alla NE o qualora quest'ultima sia risultata impraticabile. La ripartizione della quota energetica della miscela nutrizionale (rapporto glucosio/lipidi) prevede una lieve riduzione della quota glucidica: l'apporto di glucosio nella persona con diabete, in compenso glicemico e stabile dal punto di vista clinico, deve essere non oltre i 4-5 g/kg/die rispetto ai 6-7 g/Kg/die nella persona non diabetica, per non superare le capacità ossidative del glucosio; quello dei lipidi pari a 1.0-1.5 g/kg/die. La NP deve comunque garantire almeno 100-150 g di glucosio/die, ed in rapporto al compenso glicemico si può aumentare l'apporto di glucosio di 50 g/die fino al raggiungimento della dose target. Nel caso in cui si abbiano invece importanti reazioni da stress, conseguenza di patologie acute gravi che comportino uno stato di ipercatabolismo, nella persona con diabete la quota glucidica dovrebbe essere ridotta per una minor capacità di utilizzazione dei lipidi. Di norma si consiglia un apporto proteico sostanzialmente normale pari a 0.8-1.2 g/kg di peso ideale¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002-Parte speciale: Nutrizione Artificiale nel paziente diabetico. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Entrale 2002; 20: S95-S7.
2. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard G: Gastric emptying in diabetes: an overview. Diabet Med 1996; 13: S16-S22.
3. Multu G, Multu E, Factor P: Gastrointestinal complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2001; 119: 1222-41.

4. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 355.

Utilizzo di formule

Patologia specifiche In nutrizione enterale

R: Nella nutrizione enterale della persona con diabete vanno utilizzate diete-formule specifiche per patologia. Livello di Prova I, Forza A

K: Nell'ambito delle diete-formule specifiche disponibili, andrebbero preferite quelle con le seguenti caratteristiche: ridotto contenuto di carboidrati e basso indice glicemico, elevato apporto di grassi, in particolare acidi grassi monoinsaturi (MUFA), presenza significativa di fruttosio e di fibre.

Come è ben noto, le miscele a formulazione standard utilizzabili nella nutrizione enterale contengono generalmente carboidrati a basso peso molecolare (soprattutto maltodestrine) in quantità abbastanza elevate associati a un modesto contenuto in grassi e fibre. La velocità con cui tali carboidrati vengono assorbiti, in seguito al rapido svuotamento gastrico conseguente alla loro ingestione, si traduce in un inevitabile e notevole incremento della glicemia post prandiale e ciò può, a sua volta, mettere le persone con diabete a rischio di un pericoloso squilibrio metabolico, in particolare nel caso di pazienti critici. Proprio allo scopo di evitare questa pericolosa evenienza, sono state sviluppate da parte dell'industria, diete formula specifiche per il diabete. Allo stato attuale non vi dovrebbero essere più dubbi sul fatto che, nelle persone con diabete, sia da preferire sempre l'utilizzo di formule patologia specifiche anche se importanti società scientifiche come l'ADA non si sono ancora chiaramente espresse¹. Tale assunto è emerso da due review sull'argomento^{2,3}, è stato ribadito nelle Linee Guida della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale⁴ ed è stato recentemente ulteriormente e ampiamente confermato da Elia et al.⁵ che, in una corposa metanalisi, hanno analizzato ben 23 studi di supplementazione orale e nutrizione per sonda, confrontando fra di loro gli effetti di queste preparazioni con quelli di miscele standard sui livelli della glicemia, dei lipidi, sullo stato nutrizionale, sulla necessità di farmaci, sulla qualità della vita e sulla mortalità. In particolare le formulazioni specifiche per diabete si sono rivelate più efficaci, rispetto a quelle standard, nell'indurre un minore incremento della glicemia postprandiale, nel contenere il picco glicemico e nel ridurre l'area sotto la curva glicemica.

Al contempo, con l'utilizzo di tali formule, si sono evidenziate maggiori concentrazioni di colesterolo HDL e minori concentrazioni di trigliceridi. La metanalisi ha infine dimostrato una minore incidenza di infezioni del tratto urinario, di polmoniti e di episodi febbrili nelle persone con diabete nutrite con formule specifiche. Va però ricordato che le diete formula specifiche per il diabete possono essere sostanzialmente suddivise in due gruppi. Del primo gruppo fanno parte le formule in cui la quota di carboidrati, pur

quantitativamente simile a quella delle formule standard, non è costituita da maltodestrine, ma è basata su amido di tapioca modificato e fruttosio. Tali formule, poi, contengono elevate quantità di fibre idrosolubili (gomma di guar parzialmente idrolizzata) allo scopo di rallentare l'assorbimento dei carboidrati stessi. Del secondo gruppo fanno invece parte le formule a basso contenuto di carboidrati (30-40%) e a basso indice glicemico: i carboidrati sono rappresentati, a seconda delle diverse formule disponibili, da amido di tapioca modificato, da maltodestrine classiche o modificate, da fruttosio, da maltitolo. Queste formule, poi, contengono una elevata quantità di grassi (40- 50%), con largo contributo (oltre il 50%) di MUFA, fibre (polisaccaridi della soia) e fruttooligosaccaridi. Un recente RCT di confronto fra due formule appartenenti l'una al primo e l'altra al secondo gruppo⁶, finalizzato a valutare nel tempo il rispettivo effetto sul controllo glicemico e sui lipidi ematici, ha dimostrato che quella a basso contenuto di carboidrati e a elevato contenuto di grassi, MUFA in particolare, non determina alcuna variazione di glicemia e trigliceridi rispetto ai valori basali, mentre quella a normale, seppur qualitativamente modificato, contenuto in carboidrati e ricca in fibre idrosolubili, nei controlli a distanza li fa aumentare. Verosimilmente tale diverso esito in seguito all'utilizzo di una formula del secondo gruppo è legato al suo elevato contenuto di MUFA e al suo basso indice glicemico⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: S61-78S.
2. Wright J.: Total parenteral nutrition and enteral nutrition in diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; 3: 5-10.
3. Coulston A.M.: Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; 3: 11-15.
4. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 – Parte speciale: Nutrizione Artificiale nel paziente diabetico. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002; 20: 95-7.
5. Elia M., Ceriello A., Laube H., Sinclair A.J., Engfer M., Straton R.J.: Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2267-79.
6. Leon-Sanz M., Garcia-Luna P.P., Planas M., Sanz- Paris A., Gomez-Candela C., Casimiro C., Abbot SPAI-97-004 Study Cooperative Group: Glycemic and Lipid Control in Hospitalized Type 2 Diabetic Patients: Evaluation of 2 Enteral Nutrition Formulas (Low Carbohydrate-High Monounsaturated Fat vs High Carbohydrate). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2005; 29: 21-9.
7. Hofman Z, van Drunen JDE, Kuipers H: The Glycemic Index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia and Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006;15: 412-17.

Indicazioni cliniche al monitoraggio continuo del glucosio

A cura del Gruppo di Studio AMD-SID Tecnologie e Diabete*

giorgio.grassi@unito.it

Division of Endocrinology Diabetology and Metabolism
Department of Internal Medicine
Az. Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

Parole chiave: monitoraggio glicimico continuo, CGM

Key words: continuous glucose monitoring, CGM

Il Giornale di AMD, 2010;13:15-21



Riassunto

Il controllo della glicemia rappresenta un elemento imprescindibile per la cura della malattia diabetica, la gestione ottimizzata e sicura della terapia, sia da parte del medico che da parte del paziente dipendendo dalla conoscenza di questo dato.

Le tecnologie per il monitoraggio glicemico continuo si propongono ora come un pratica realizzabile e come ogni novità in medicina passano attraverso il fiorire di numerose ricerche cliniche ed una valutazione della loro applicabilità.

Il documento, elaborato dal Gruppo di Studio Intersocietario sulle Tecnologie applicate alla Cura del Diabete, ha come obiettivo quello di fornire una disamina dei diversi campi di applicazione con una ponderata valutazione di utilità clinica sviluppando ed ampliando quanto sinteticamente raccomandato nella edizione 2010 degli Standard di Cura Italiani per il Diabete.

Il monitoraggio glicemico continuo del glucosio è proposto nelle sue diverse forme sia di uso retrospettivo che "Real Time," presentando i lavori disponibili e fornendo un giudizio nato dall'esperienza condivisa dei coordinatori del gruppo di studio.

Summary

The monitoring of glucose levels is an essential element of the treatment of diabetes, closely linked to the quality and safety of the therapy. New technologies for continuous glucose monitoring (CGM), like any other application of medical devices undergo clinical evaluation of their applicability and usefulness. This document, written by the Study Group for the technologies applied to diabetes care, provides a discussion of various applications of CGM with a weighted assessment of clinical utility, expanding the recommendations presented in the edition 2010 of the Italian Standard of Care for Diabetes. The continuous glucose monitoring glucose is proposed in its various forms: retrospective and "Real Time", presenting the available experiences.

Premessa

Il documento, nato dall'esperienza dei membri del coordinamento del Gruppo di Studio Intersocietario Tecnologie e Diabete, si pone come prima proposta di raccomandazioni relative all'utilizzo delle tecniche di monitoraggio continuo, venendo incontro all'esigenza dei clinici di avviare l'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo (CGM) forti di una ragionata valutazione di evidenza sulla sua utilità nei diversi campi di utilizzo.

Il CGM, per quanto metodica innovativa e sicuramente interessante, è una metodica "time expensive" e "money expensive", supportata da una letteratura in crescita ma ancora relativamente scarsa, l'applicabilità clinica è al momento in fase di valutazione su diversi fronti sia per l'uso retrospettivo che per l'uso "real Time".

Riteniamo più corretto applicare alle raccomandazioni relative all'uso principalmente diagnostico la forza C considerando che la forza di queste prove emerge sostanzialmente dal parere di esperti ed il campo diagnostico è frammentato in molti percorsi.

L'uso invece come supporto alla gestione della terapia del CGM in "Real Time" è sostenuto da prove di forza più consistenti (Trial clinici) ed è ragionevole porre la valutazione della raccomandazione ad un livello B.

Questa proposta di indicazioni cliniche è complementare agli Standard Cura Italiani, ne segue la logica e rappresenta un approfondimento sul tema specifico del CGM.

* Giorgio Grassi, coordinatore (Torino), Paolo Di Bartolo (Ravenna), Matteo Bonomo (Milano), Claudio Cobelli (Padova), Marianna Galletta (S. Benedetto del Tronto), Gabriella Galimberti (Milano), Dario Iafusco (Napoli), Alberto Maran (Padova).

Uso retrospettivo "Holter-Like" (diagnostico puro)

- In sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (S. ipoglicemiche, Glicogenosi, Fibrosi cistica) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
- In sospetta gastroparesi diabetica (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Valutazione funzionalità dopo Trapianto pancreatico (TX organo o insule) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Uso retrospettivo "Holter-Like" (di gestione terapeutica)

- Utilizzazione come strumento nell'educazione terapeutica del paziente, singola e di gruppo (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Valutazione profilo glicemico, e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici
 - Nei pazienti diabetici di tipo 1 in compenso non ottimale, sia in età pediatrica, sia adulti (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
 - In presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
 - Nel sospetto di "Hypoglycemia Unawareness" (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
 - In gravidanza (Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)
 - Nei pazienti di tipo 2 instabili (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
 - Per la ricerca di ipoglicemie nei pazienti ad elevato rischio di incidenti vascolari (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
 - In corso di terapia steroidea intercorrente (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Uso "Real Time" (gestione prevalentemente specialistica)

- Utilizzazione come strumento in programmi avanzati di educazione terapeutica del paziente, singola e di gruppo (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
- Ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico in situazioni particolari (ospedalizzazione, malattie intercorrenti, attività sportiva, viaggi) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Regolazione algoritmi di infusione insulina in ICU (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Uso "Real Time" (gestione diretta da parte del paziente)

- Ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico basata su valori glicemici e loro "trend"

- Uso continuativo nell'adulto (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)
- Uso intermittente, con periodico riassetto dello schema terapeutico (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Commento

Campi di applicazione. Viste le caratteristiche dei sistemi attualmente a disposizione [1-3], si possono individuare due possibili forme di utilizzazione del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) [4]. Una prima applicazione è di tipo retrospettivo, simile a quella di altri strumenti tipo "Holter" impiegati in campi diversi. Essa può fornire indicazioni sia di tipo qualitativo, permettendo di riconoscere alcuni "trend" ricorrenti nel singolo paziente che sfuggirebbero ad una valutazione tradizionale del profilo glicemico, sia di tipo quantitativo, mettendo a disposizione una serie di nuovi parametri di valutazione del controllo glicemico di grande utilità al diabetologo nella formulazione del programma terapeutico. Alcuni strumenti di più recente introduzione offrono poi la possibilità di una valutazione "real time", con visualizzazione immediata dei valori glicemici e, in alcuni modelli, della loro dinamica temporale; questa prerogativa, associata ad un sistema di allarmi per la ipo- e la iperglicemia, rende possibili adattamenti terapeutici e provvedimenti correttivi estemporanei, configurando quindi uno strumento prevalentemente tarato sulle esigenze del paziente.

Su questa base è pertanto possibile separare le possibili indicazioni cliniche del CGM, distinguendo un uso retrospettivo "holter-like" e uno "real-time". All'interno di queste grandi categorie si possono poi introdurre altre differenziazioni, riguardanti il tipo di utilizzazione (esclusivamente diagnostico, o destinato a guidare la gestione terapeutica, riservato allo specialista o prevalentemente a gestione diretta del paziente).

Uso retrospettivo "Holter-Like" (diagnostico puro)

Diagnosi dell'ipoglicemia e di altre alterazioni del metabolismo glucidico

Il CGM è potenzialmente di grande utilità nella diagnosi di stati ipoglicemici al di fuori della malattia diabetica. In uno studio di Wang del 2004 lo strumento è stato utilizzato in 2 pazienti sottoposti a test del digiuno di 72 ore per il sospetto di ipoglicemia organica [5]. In ambito pediatrico si è rivelato utile sia nel sospetto di iperinsulinemia [6], che di malattia da immagazzinamento del glicogeno [7].

Un'ulteriore applicazione è stata proposta nella fibrosi cistica, dove il CGM si è dimostrato più sensibile dei metodi tradizionali nella valutazione dell'iperglicemia associata alla malattia [8,9].

Gastroparesi diabetica

Uno studio pilota di Tanenberg ha suggerito il possibile uso del CGMS in questa complicazione diabetica, in aggiunta ai sistemi diagnostici convenzionali. Le alterazioni evidenziate possono consistere in rallentato svuotamento gastrico, anche in soggetti senza sintomi gastrointestinali, ed in un'ipoglicemia postprandiale precoce [10].

Controllo evoluzione post-trapianto di insule

Data la elevata percentuale di perdita di funzionalità del trapianto nei mesi successivi ad allotrapianto di insule pancreatiche, vi è necessità di disporre di indicatori efficaci in grado di evidenziare tale disfunzione in fase quanto più precoce possibile. Alcune osservazioni preliminari [11] hanno suggerito un possibile uso del CGM a questo scopo: in particolare, sarebbero indici di iniziale disfunzione sia una maggiore variabilità glicemica, sia un aumento percentuale del tempo trascorso in iperglicemia. Tale rilievo, potenzialmente interessante, richiede tuttavia di essere confermato su casistiche più ampie.

Uso retrospettivo "Holter-Like" (di gestione terapeutica)

Strumento educativo

È opinione diffusa che, in considerazione della facile lettura visiva dei tracciati di monitoraggio, il CGM possa trovare una chiara indicazione nell'ambito di programmi educazionali per il paziente diabetico, sia singolarmente che in gruppi terapeutici [12]. Nei confronti dei dati ottenuti con l'autocontrollo intermittente, l'esame di profili continui risulta di più immediata comprensione, evidenziando visivamente la dinamica delle concentrazioni glicemiche nel corso della giornata. In particolare, dal tracciato CGM possono emergere molto chiaramente fenomeni come l'ipoglicemia inavvertita (soprattutto notturna), il "rebound" post-ipoglicemico, le escursioni glicemiche post-prandiali (anche in relazione alle diverse caratteristiche dei pasti assunti), spesso di difficile evidenziazione con i sistemi di controllo tradizionali [13].

Un valore educativo del CGM è stato segnalato anche nel diabete di tipo 2 [14]; in quest'ambito un particolare campo di applicazione è l'attività fisica: un recente trial randomizzato [15], condotto su una casistica limitata, ha dimostrato un effetto positivo derivante dalla considerazione dei tracciati CGM nel corso di programmi di esercizio fisico strutturati.

Guida all'adeguamento degli schemi terapeutici

Diabete Mellito T1

Per quanto logicamente intuitivi, i vantaggi sul controllo metabolico a distanza derivanti dall'uso del CGM, come effetto di un adeguamento degli schemi terapeutici maggiormente mirato che con i sistemi di monitoraggio convenzionali, rimangono tuttora controversi.

Su casistiche di pazienti adulti, segnalazioni positive in questo senso sono finora venute solo da studi non controllati [16]; due RCT pubblicati nel 2003 da Chico e coll su una casistica di 80 adulti con DMT1 [17] e nel 2004 da Tannenberg e coll su 128 pazienti con DMT1 e DMT2 [18] non sono invece stati in grado di evidenziare la superiorità del CGMS nei confronti di un piano di SMBG intensificato nell'influenzare i livelli di HbA1c a 3 mesi.

Di particolare rilievo i risultati di uno studio pubblicato nel 2009, nell'ambito del "Health Technology Assessment (HTA) Programme" britannico [19]: un RCT condotto su un'ampia casistica di soggetti adulti, con Diabete insulino-trattato, sia di Tipo1 che di Tipo 2, non ha dimostrato alcun vantaggio derivante dall'uso di questa tecnologia, né in termini metabolici e clinici, né in termini economici.

È evidente che questi dati impongono una riflessione, relativamente all'estensione delle indicazioni al CGM in questa fascia di età. Una prima valutazione, ad esempio, può riguardare la selezione dei candidati: nello studio HTA solo una parte dei soggetti studiati era sottoposto a schemi di terapia insulinica intensificata, mentre è probabile che sia questa tipologia di pazienti a potere trarre maggiore beneficio da un monitoraggio ravvicinato dell'andamento glicemico. È quindi auspicabile che maggiore chiarezza possa venire da studi mirati su pazienti esclusivamente di tipo 1 trattati in modo intensificato (con schemi basal/bolus o CSII).

Maggiori evidenze si sono ottenute su pazienti in età pediatrica e adolescenziale: significativi miglioramenti della HbA1c sono stati ottenuti in studi non controllati [20-23], e in alcuni RCT. Fra questi uno studio cross-over di Ludvingsson pubblicato nel 2003 [24] aveva segnalato una diminuzione della HbA1c del 39% in bambini seguiti con CGMS, a fronte di un Delta di -0.10% nei controlli; a risultati analoghi sono pervenuti due altri studi pubblicati nel 2006 da Yates e coll [25] e dal Lagarde e coll [26]. È da segnalare come, nel lavoro di Lagarde, in una casistica di 27 bambini, la diminuzione significativamente maggiore della HbA1c dopo 6 mesi, nel gruppo CGM rispetto a quello seguito con solo SMBG, non si accompagnava ad una differenza nella AUC (<70) del glucosio, a testimonianza di una frequenza non aumentata di ipoglicemia.

Anche in questa fascia di età sono tuttavia stati segnalati risultati contrastanti: sia Chase nel 2001 [27] sia Deiss in uno studio clinico controllato più recente [28] non hanno riscontrato effetti positivi significativi sul controllo metabolico a distanza dopo uso del CGMS.

Iperglicemia al risveglio

Il ricorrente riscontro di iperglicemia al risveglio rappresenta un problema molto frequente nella comune gestione clinica del paziente con DMT1. Una efficace correzione terapeutica di questo fenomeno richiede necessariamente la identificazione del "pattern" glicemico prevalente nelle ore notturne. In particolare occorre distinguere fra una iperglicemia sostenuta nell'arco della notte, il verificarsi di ipoglicemie inavvertite, con successivo "rebound

iperglicemico”, un innalzamento nelle prime ore del mattino dovuto al “fenomeno alba”.

A questo scopo il CGM presenta indubbi vantaggi rispetto ad un controllo intermittente con SMBG che, per quanto intensificato (con conseguente alterazione del normale rapporto sonno/veglia, disturbo per il paziente e conseguente scarsa accettazione), rischia comunque di non “centrare” le fasce orarie più significative. Vi è quindi accordo fra gli autori nel considerare il CGM come strumento diagnostico di prima scelta in questo campo [13, 20]. Mancano però al momento evidenze di un miglior controllo glicemico nelle ore ottenuto dopo l’introduzione di modificazioni terapeutiche guidate dai risultati del CGM. Un recente studio randomizzato spagnolo [29] ha infatti mostrato una sostanziale equivalenza dei risultati del CGM e del SMBG in un gruppo di 30 diabetici di tipo 1 con “profili glicemici notturni insoddisfacenti”.

Ipoglicemie asintomatiche e “Hypoglycemia unawareness”

Altro potenziale vantaggio atteso dall’uso del CGM è l’evidenziazione di ipoglicemie asintomatiche. Questo riscontro emerge in effetti con elevata frequenza dall’analisi dei tracciati di monitoraggio, sia in orario diurno che durante la notte [17, 24, 30-33]. La validità del CGM nell’individuare i soggetti maggiormente esposti a questo rischio (potenzialmente reversibile con una modificazione temporanea dell’approccio terapeutico), segnalata recentemente in studi non controllati [34,35], è certamente incoraggiante, ma necessita di conferme ulteriori.

Gravidanza

Il CGM ha contribuito notevolmente alla conoscenza dei reali valori glicemici propri della gravidanza fisiologica, rivelatisi più bassi di quanto ritenuto precedentemente. Sottoponendo a monitoraggio continuo una casistica di 57 gravide non diabetiche, sia obese che normopeso, in uno studio del 2004 [36] Yogeve e coll hanno documentato infatti una glicemia media di 83.7 ± 1 mg/dl, con valori a digiuno pari a 75 ± 12 mg/dl, e post-prandiali pari a 105.3 ± 12 e 97.2 ± 10 mg/d (rispettivamente dopo 1 e 2 h). È molto probabile che questa constatazione modificherà nei prossimi anni l’approccio clinico alle gravide diabetiche, con un abbassamento significativo dei target glicemici, ancora recentemente [37] confermati a 95, 140 e 120 mg/dl rispettivamente a digiuno, dopo 1 e 2 ore dal pasto.

Il monitoraggio continuo ha inoltre fornito informazioni importanti sul profilo glicemico post-prandiale della donna gravida, individuando il principale picco iperglicemico dopo 70’ nelle gravidanze fisiologiche [35], e dopo 90’ in quelle complicate da Diabete Mellito[38].

Guardando alle possibili applicazioni cliniche dello strumento, il CGM si è dimostrato più efficace dei sistemi tradizionali di autocontrollo glicemico nel valutare il grado di compenso glicemico in gravidanze complicate da Diabete Mellito. Nel diabete gestazionale, l’uso del CGM ha permesso di rilevare lunghi periodi di ipo- o iperglicemia, che sareb-

bero altrimenti passati inosservati [39]: in uno studio di L. Jovanovic, riguardante 10 donne per un totale di 30 giorni di monitoraggio continuo [40], è stato calcolato un periodo medio di 82.4 ± 18 minuti/die trascorsi in range iperglicemico. Questa migliore conoscenza delle oscillazioni glicemiche ha determinato, nell’esperienza di Kestila e coll [41], un approccio terapeutico complessivamente più aggressivo, con più frequente ricorso alla terapia insulinica, in un gruppo di donne con GDM sottoposte a CGM alla 22-34 settimana di gestazione. Rilievi simili sono stati ottenuti anche nel diabete pre-gestazionale nell’esperienza del gruppo di Petah Tiqva [42]: in uno studio pilota del 2003, Yogeve e coll hanno ottenuto una riduzione significativa del periodo trascorso in range iperglicemico, dopo aggiustamento dello schema terapeutico condotto sulla base dei profili CGM [43].

Il sistema di monitoraggio continuo sembra pertanto favorire la ottimizzazione del controllo glicemico nelle gravidanze diabetiche. È da rilevare, tuttavia, che gli studi finora pubblicati, per i quali si rimanda ad un’esauriente rassegna pubblicata nel 2009 da L. Chitayat e L. Jovanovic [44], si sono concentrati sugli effetti del CGM sul controllo metabolico materno; è verosimile che questo risultato positivo si traduca in un miglioramento anche dell’esito della gravidanza, ma mancano per il momento trials mirati su questo specifico outcome.

Altre indicazioni

In considerazione del ruolo svolto dalla variabilità glicemica nella patogenesi delle complicazioni vascolari, la migliore documentazione delle escursioni glicemiche resa possibile dal CGM pare potenzialmente di grande utilità anche nelle forme instabili di diabete di tipo 2, come guida alla terapia, e come strumento motivazionale per fare accettare approcci terapeutici più aggressivi [45].

Altro possibile campo di applicazione è quello della terapia con corticosteroidi. È infatti noto come una terapia steroidea intercorrente ad alte dosi possa determinare modificazioni rilevanti dell’equilibrio glicemico, sia in persone già note come diabetiche, sia in soggetti normali. In questo campo il CGM è stato utilizzato per precisare il pattern di variazione glicemica in donne sane trattate con betametasona, nella profilassi della RDS in situazioni di rischio di parto pre-termine [46]. In prospettiva, le informazioni così ottenute potrebbero essere utilizzate per la messa a punto di algoritmi di terapia insulinica volti ad evitare scompensi glicometabolici in donne diabetiche sottoposte ad analogo trattamento.

Lo stesso utilizzo può essere ipotizzato per altre situazioni patologiche in cui si renda necessario il ricorso a terapia con corticosteroidi a dosi elevate, in campo oncologico, ematologico, reumatologico.

Uso “Real Time”

(gestione prevalentemente specialistica)

Per quanto i sistemi di monitoraggio in grado di fornire una lettura immediata, “in tempo reale” dei valori di glucosio sembrino chiaramente destinati ad un utilizzo diret-

to da parte del paziente, esiste tuttavia lo spazio per una loro applicazione ancora gestita in prima persona dallo specialista, o comunque dall'équipe curante.

È ad esempio intuitiva la potenziale utilità di questi sistemi nell'ambito di programmi avanzati di educazione terapeutica, (conteggio dei carboidrati, attività fisica, ecc), grazie alla possibilità di evidenziare immediatamente le modificazioni glicemiche indotte da particolari alimenti o tipi di esercizio; al momento mancano, tuttavia, studi clinici a sostegno di questa ipotesi, peraltro sostenuta dal parere di esperti autorevoli [4].

Maggiori evidenze si sono ottenute sui vantaggi che possono derivare dalla applicazione dei monitor RT nel paziente critico ospedalizzato, e in particolare nell'area intensiva, sia chirurgica che medica. In questo contesto, la evidenziazione dello stretto rapporto fra valori glicemici ed esito della degenza ha portato negli ultimi anni alla adozione di target glicemici molto ristretti [47]. Nel paziente iperglicemico in ICU, l'ottenimento ed il mantenimento degli obiettivi glicemici proposti, richiede abitualmente il ricorso alla infusione e.v. continua di insulina, la cui velocità viene continuamente adeguata sulla base di misurazioni glicemiche "real-time"; tali determinazioni sono abitualmente effettuate con misurazioni su sangue capillare o su sangue arterioso. Su questi pazienti, i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio hanno inizialmente trovato indicazione con finalità di verifica dei risultati ottenuti, quindi con una utilizzazione retrospettiva. Uno studio di De Block del 2006 [48], a questo proposito, aveva messo in evidenza una grande difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi proposti: in una ICU mista medico-chirurgica i valori glicemici erano mantenuti all'interno del "range" richiesto solo nel 22% del tempo di monitoraggio.

Anche in considerazione di queste difficoltà, la disponibilità di monitor "real-time" dotati di sistemi di allarme per valori ipo- e iperglicemici apre indubbiamente prospettive di grande interesse, pur tenendo conto dei problemi di accuratezza che una lettura nel liquido interstiziale può comportare nel paziente critico [49-51] (ipotensione, edema, squilibri elettrolitici, ecc).

Sulla effettiva applicabilità di questi sistemi sono finora disponibili solo dati preliminari, relativi a pazienti in età pediatrica [52], con risultati incoraggianti sulla affidabilità dello strumento. Mancano ancora, al momento, studi controllati sulla efficacia della applicazione dei risultati real-time come guida alla applicazione degli algoritmi di infusione.

Uso "Real Time "

(gestione diretta da parte del paziente)

Una serie di lavori sono stati pubblicati negli ultimi anni, sulla validità dei sistemi "real time" affidati direttamente al paziente. Risultati sostanzialmente positivi sono venuti da studi di breve durata, non randomizzati, centrati sulla percentuale di tempo passato in euglicemia o sulle variazioni a breve termine della HbA1c [53-55]. Un primo trial controllato randomizzato è stato pubblicato da Deiss e coll nel 2006 [56]: al termine di un periodo di osservazione

di 3 mesi in una popolazione mista di adulti e bambini con Diabete di tipo 1 in controllo modesto, è stata evidenziata una significativa diminuzione della HbA1c nel gruppo che utilizzava in continuo il monitor glicemico (GUARDIAN RT Medtronic) rispetto a quello gestito con autocontrollo glicemico tradizionale. Risultati intermedi erano segnalati in un terzo gruppo, nel quale il monitor era applicato ad intermittenza per tre giorni ogni due settimane.

Di particolare rilievo, sia per la consistenza del campione esaminato, sia per la durata dello studio, paiono due successivi RCT, entrambi patrocinati dalla Juvenile Diabetes Research Foundation. Nel primo trial, pubblicato sul NEJM nel 2008 [57], una popolazione mista di adulti e bambini, con diversi livelli iniziali di compenso metabolico, è stata gestita per 26 settimane o con monitoraggio continuo o con SMBG convenzionale. I risultati sulla variazione della HbA1c sono stati nettamente differenti in funzione della classe di età: una differenza significativa a favore del gruppo con CGM si è dimostrata nei soggetti di età adulta (>25 anni), ma non nelle fasce di età inferiore. Soprattutto nei soggetti in età adolescenziale il controllo metabolico è risultato quasi sovrapponibile con i due tipi di approccio, mentre una situazione intermedia (comunque senza differenze statisticamente significative) si è registrata nei pazienti in età pediatrica. Il diverso comportamento nelle tre fasce di età è stato dagli Autori messo in relazione alla frequenza nell'uso dei sensori, più regolare negli adulti, molto saltuario negli adolescenti.

Ancora ad una popolazione mista di adulti e bambini si è rivolto il secondo studio della JDRF [58], questa volta limitando l'osservazione a soggetti già in partenza in buon controllo metabolico (HbA1c <7.0%); gli "end-point" primari erano, questa volta, non solo la HbA1c, ma anche il tempo trascorso con glicemie ≤ 70 mg/dL, e la frequenza di episodi ipoglicemici maggiori. Risultati significativamente migliori si sono ottenuti con l'uso del CGM per quanto riguarda la HbA1c, e per un outcome complesso che combinava variazioni di HbA1c e misure di ipoglicemia.. In questa tipologia di pazienti, già ottimizzati, vi è pertanto evidenza di un effetto benefico ulteriore derivante dall'uso del monitoraggio continuo.

Le recenti evidenze sperimentali confermano come il monitoraggio glicemico in continuo possa assistere il paziente con diabete di tipo 1 nel raggiungere e mantenere nel tempo i livelli ottimali di HbA1c in modo più efficace e sicuro rispetto al tradizionale controllo glicemico tradizionale. Per tale motivo anche l'American Diabetes Association si è recentemente espressa includendo l'utilizzo del CGM nel paziente adulto con diabete di tipo 1 nelle raccomandazioni cliniche utilizzate per la cura del diabete. Va sicuramente precisato che, sebbene l'attuale generazione dei sensori per la glicemia sia soddisfacente, resta senza dubbio un ampio margine di miglioramento nell'affidabilità ed accuratezza degli strumenti e, come dimostrato dagli studi clinici randomizzati, siano necessari una conoscenza ed una motivazione adeguate da parte del paziente e del medico per un suo utilizzo efficace. Questo ci ricorda che l'educazione del paziente rappresenta il fulcro della

terapia del diabete e che l'impatto dei sistemi CGM in real time come strumento educativo dovrà essere valutato in un prossimo futuro. Infine il CGM rappresenta uno strumento indispensabile per lo sviluppo di un reale sistema ad ansa chiusa per il controllo del diabete che appare sempre giorno per giorno una realtà ormai realizzabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Klonoff DC: Continuous glucose monitoring – Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28:1231-1239, 2005
2. JS Skyler: CGM: a technology in evolution. *Diabetes Technol Ther* 11:63-64, 2009
3. NS Oliver, C Toumazou, AEG Cass, DG. Johnston: Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabetic Medicine* 26:197-210, 2009
4. Reach D: Continuous Glucose Monitoring and Diabetes Health Outcomes: A Critical Appraisal. *Diabetes Technol Ther* 10:69-80, 2008
5. Wang X: Application of the continuous glucose monitoring system (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 6:883-886, 2004.
6. Conrad SC, Mastrototaro JJ, Gitelman SE. The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglycaemic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:281-288, 2004.
7. Hershkovitz E, Rachmel A, Ben Zaken H. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type 1. *J Inherit Metab Dis* 24:863:869, 2001
8. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 21:691-696, 2001.
9. O'Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, Canny G, et al Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 32:1020-1022, 2009
10. TanenbergRJ, Pfeifer MA: Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technol Ther* 2 (Suppl. 1):S73-S80, 2000.
11. Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, et al: Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 38:3274-3276, 2006
12. Saez de Ibarra L, Gaspar R, Obesso A, et al: Continuous glucose monitoring system : an attractive support tool in diabetes education. *European Diabetes Nursing* 2 :19-23, 2005
13. V Melki, F Ayon, M Fernandez, H Hanaire-Brouin: Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 32:123-129, 2006
14. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR: Continuous glucose monitoring in non-insulin-using individuals with type 2 diabetes: acceptability, feasibility, and teaching opportunities. *Diabetes Technol Ther* 11:151-158, 2009
15. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR: Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 371-9, 2008
16. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 46:183-190, 1999
17. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A: The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26:1153-1157, 2003
18. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, Tobian J, Gross T, Mastrototaro J: Use of the continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 79:1521-1526, 2004
19. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A, et al: A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE) *Health Technology Assessment*; 13:1-216, 2009
20. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 24:2030-2034, 2001
21. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cognani A, Cacciari E: The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA_{1c} in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:1840-1844, 2002
22. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, Crino A: The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 18:324-329, 2002
23. Schaepeelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V: Improved metabolic control in diabetes adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab* 29:608-612, 2003
24. Ludvigsson J, Hanas R: Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 111:933-938, 2003
25. Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G: Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 29:1512-1527, 2006.
26. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Cailkoglu AS: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 7:159-164, 2006
27. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, Garg SK: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 107:222-226, 2001
28. Deiss D, Hartmann R, Schmidt J, Kordonouri O: Results of a randomised controlled cross-over trial on the effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS)

- on glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes.
29. Pellitero S, Vidal M, Giménez M, et al: Continuous glucose monitoring to improve the nocturnal glucose profile of subjects with type 1 diabetes. The "NOCTURNO" study. *Infusystem International* 6:10-13, 2007.
 30. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B et al. Continuous glucose monitoring and the reality in metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27:2881-2886, 2004
 31. Amin R, Ross K, Acerini CL et al: Hypoglycemia prevalence in prepuberal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 26:662-667, 2003
 32. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 141:625-630, 2003
 33. Boland E, Monsod T, Delucia M et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:1858-1862, 2001
 34. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 21:487-490, 2004
 35. Streja D. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycaemia unawareness? *Endocr Pract* 11:83-90, 2005
 36. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al: Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191:949-53, 2004
 37. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30: S251-S260, 2007.
 38. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, et al: The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:576-81, 2004
 39. Cypriak K, Pertynska-Marczewska M, Szymczak W, et al: Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Endocr Pract* 12:245-50, 2006
 40. Jovanovic L: The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Therap* 2(Suppl 1):S67-S71, 2000
 41. Kestila KK, Ekblad UU, Ronnema T: Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 77:174-179, 2007.
 42. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush R, et al: Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 101:633-638, 2003
 43. Yogev Y, Ben-Haroush R, Chen R, et al: Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies – a pilot study. *Diabet Med* 20:558-562, 2003
 44. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L: Continuous Glucose Monitoring During Pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 11 (Suppl 1): S105-S111, 2009
 45. Monnier L, Colette C, Boegner C, Pham TC, Lapinski H, Boniface H: Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab* 33 (2007) 247–252, 2007
 46. Schumacher A, Sidor J, Bühling KJ: Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 210: 184-90, 2006.
 47. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* ,2009; 32:1119-31
 48. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L, et al: Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 29:1750-1756, 2006
 49. Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, et al: Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit *Diabetes Technol Ther* 6:339-347, 2004
 50. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, et al: The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technol Ther* 7:315-322, 2005
 51. Corstjens AM, Ligtenberg JJM, van der Horst ICC, et al: Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care* 10:R135 (doi:10.1186/cc5048), 2006
 52. Piper HG, Alexander JL, Shukla A, et al: Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics* 118:1176-84, 2006.
 53. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV: Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:734–738.
 54. Garg SK, Jovanovic L: Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values: safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006;29:2644–2649.
 55. Bailey TS, Zisser HC, Garg SK: Reduction in haemoglobin A1c with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:299–306.
 56. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Philip M: Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730–2732.
 57. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
 58. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 1378-1383

Terapia insulinica e neoplasie: quali ripercussioni nella nostra pratica clinica?*

S. Moscatiello, G. Forlani, G. Marchesini

simona.moscatiello@virgilio.it,
giulio.marchesini@unibo.it

SSD di Malattie del Metabolismo
e Dietetica Clinica, Università di Bologna

Parole chiave: insulina, cancro, diabete, obesità.

Key words: insulin, cancer, diabetes, obesity

Il Giornale di AMD, 2010;13:22-26



Riassunto

La recente notizia di una possibile associazione tra l'uso di insulina glargine e rischio di neoplasia ha suscitato molta apprensione nella comunità diabetologica. Questa possibilità, frutto dei risultati di uno studio osservazionale condotto in Germania, ha avuto differenti riscontri in altri studi condotti in Svezia, Scozia e Regno Unito. I risultati complessivi di questi 4 studi sono di non chiara interpretazione per la presenza di molti fattori confondenti, per il numero esiguo di casi registrati in alcune serie e soprattutto per il tempo assai breve tra l'inizio dell'esposizione e l'insorgenza del tumore, tempo ritenuto non idoneo a dimostrare una relazione causale con esposizione all'insulina glargine. L'Agenzia europea per il controllo dei farmaci, l'EMA, ha emesso un comunicato in cui avverte che il problema è tenuto sotto osservazione, ma che gli elementi ad oggi disponibili non sono sufficienti a confermare o escludere un'associazione tra uso di insulina glargine e aumento del rischio di cancro e che pertanto non sono necessari cambiamenti sulle informazioni prescrittive relative all'insulina glargine. Certe sono invece la stretta correlazione tra cancro, obesità e diabete, e l'azione promuovente la crescita tumorale da parte dell'iperinsulinemia (sia endogena, sia esogena) secondaria all'insulino-resistenza.

Summary

The recent report of a possible association between the use of insulin glargine and the risk of cancer has aroused much concern in the diabetes community. This possibility, was raised by an observational study con-

ducted in Germany, followed by conflicting results in Sweden, Scotland and United Kingdom. The overall results of these 4 studies are all biased by several confounders, by the small number of cases in some series, and especially for very short time between the start of exposure to insulin glargine and the onset of cancer, not in keeping with a causal relationship due to an oncogenic activity. The European Agency for the control of medicines, EMA, issued a statement warning that the problem is kept under observation, but that the present evidence is not sufficient generate changes in the current use of insulin glargine. However the close correlation between cancer, obesity and diabetes, and the promoting action on tumor growth by hyperinsulinemia are certain.

L'associazione tra obesità e neoplasie è ben nota e sostenuta da molteplici studi osservazionali e da estese meta-analisi. Tra i vari studi, particolare importanza riveste l'analisi di Calle et al, nel quale l'influenza dell'eccesso ponderale sul rischio di morte per cancro è stata valutata su oltre un milione di adulti americani in un follow-up di 14 anni con oltre 200.000 eventi (1). Nei soggetti affetti da obesità grave (Indice di massa corporea - BMI - > 40 kg/m²), il rischio relativo di mortalità per tutti i tumori era aumentata di circa il 50% sia negli uomini, sia nelle donne, rispetto ai normopeso. Gli organi maggiormente interessati dalle neoplasie erano l'esofago, il colon-retto, il fegato, la colecisti, il pancreas e il rene. L'associazione era inoltre presente per il cancro dello stomaco e della prostata negli uomini, per i tumori della mammella, dell'utero, della cervice e dell'ovaio nelle donne. Due recenti meta-analisi hanno confermato questa associazione. In 141 studi prospettici osservazionali condotti nel periodo 1966-2007 (2) è documentato un forte aumento del rischio per ogni 5 unità di BMI per il carcinoma dell'esofago, del rene, della tiroide e del colon nell'uomo, con il cancro dell'endometrio, della colecisti e dell'esofago e rene nelle donne. Le associazioni sono mantenute neutre nei diversi gruppi etnici ad eccezione di una più forte correlazione tra aumento del BMI e cancro della mammella nelle donne asiatiche. Questi dati sono confermati nella meta-analisi di Guh e coll (3), ove l'associazione statisticamente significativa con l'incidenza di tutti i tumori si estende al

* Basato su una lettura tenuta in occasione della Riunione Annuale Congiunta AMD-SID dell'Emilia-Romagna, Bologna, 6 Novembre 2009.

sovrappeso (soggetti con BMI compreso tra 25 e 30 kg/m²).

Questi dati epidemiologici hanno stimolato e stimoleranno in futuro studi finalizzati ad esplorare i meccanismi biologici che legano l'eccesso ponderale con le neoplasie, anche in un'ottica di prevenzione degli importanti oneri di salute pubblica ed economici correlati alla patologia tumorale.

Un'ipotesi fisiopatologica che ha attirato l'interesse di molti ricercatori è proprio la possibile relazione tra la resistenza insulinica, componente tipica dell'obesità e del diabete, iperinsulinemia e cancro. Questa ipotesi si basa sul fatto che l'insulina (esogena e/o endogena) è per sé fattore di crescita per un certo numero di tumori epiteliali nei sistemi di coltura cellulare e produce in cronico un aumento secondario della disponibilità di IGF-1, altro noto fattore di crescita tumorale, mediato da una riduzione dei livelli di IGF binding protein-1 (IGFBP-1) (4). È quindi largamente ipotizzabile che questi cambiamenti a livello dell'asse insulina-IGF-1 possano favorire la sopravvivenza e la progressione dei primi focolai di cellule maligne (5). Un'ulteriore conferma della verosimile importanza della resistenza insulinica come possibile meccanismo molecolare per lo sviluppo di neoplasia proviene da diverse meta-analisi che riportano un aumento del rischio di insorgenza di cancro nei soggetti con diabete tipo 2, indipendentemente dal BMI. Sede preferenziale delle neoplasie sono il pancreas, ed ancora i reni, il colon-retto, e l'endometrio (6-8). Spesso l'associazione è più forte nei soggetti con diabete di recente diagnosi, avvalorando l'ipotesi dell'effetto mitogeno dell'iperinsulinemia (compensatoria), che per lungo tempo precede l'esordio della malattia diabetica.

Per quanto attiene alle preparazioni insuliniche utilizzate nella terapia del diabete vi sono dati discordanti riguardo all'effetto proliferativo dell'insulina umana e degli analoghi dell'insulina. L'insulina B10Asp, la prima insulina modificata sviluppata mostrava un effetto mitogeno dieci volte superiore rispetto all'insulina umana tanto che ne venne sospesa la sperimentazione e successivamente le autorità regolatorie hanno richiesto per le insuline modificate due anni di test di carcinogenesi nei roditori rispetto allo standard di un anno, come avviene per altri farmaci.

Kurtzials e colleghi (9), su una varietà di sistemi, comprese le cellule di osteosarcoma umano, hanno confrontato l'affinità e la potenza mitogena degli analoghi dell'insulina usati nella pratica clinica ed hanno messo in evidenza un'affinità per l'IGF-1 e una potenza mitogena dell'insulina glargine di 6-8 volte superiore rispetto all'insulina umana. Peraltro, questo maggiore effetto mitogeno non è stato confermato in cellule del muscolo scheletrico di soggetti diabetici (10). A ciò si aggiunga il fatto che l'analogo glargine viene rapidamente trasformato nell'organismo nei suoi metaboliti che mostrano scarsa attività mitogena, per cui l'entità dell'azione mitogena dovrebbe essere molto limitata (11).

La possibilità di una relazione causa-effetto tra terapia insulinica e cancro era già stata segnalata nel 2008 dalla Pfizer, che notificava l'associazione dell'insulina ricombinante umana per via inalatoria, in corso di sperimentazio-

ne, con sei nuovi casi di cancro al polmone rispetto a un singolo caso nel gruppo di controllo. Si sarà forse trattato di un caso, ma l'osservazione è stata ben presto seguita dal ritiro di Exubera™ dal mercato.

In campo clinico, nel 2008 l'analisi di un database assicurativo effettuata in Germania ha posto l'attenzione su un possibile rischio insorgenza di neoplasia e uso di insulina glargine. Lo studio, sottomesso per la pubblicazione a Diabetologia, è stato a lungo discusso tra i referee della rivista che, prima della pubblicazione, hanno chiesto riscontri in altri database. Vediamo nel dettaglio questi risultati ed i commenti che ne sono seguiti.

Nello studio tedesco (12) sono stati considerati 127.031 pazienti senza patologie oncologiche note in trattamento con insulina umana (umana regolare e NPH) o con uno di tre analoghi LisPro, Aspart e Glargine. Tra i pazienti studiati, il 75.4% era in trattamento con la sola insulina umana, il 18.8% con insulina glargine da sola, il 2.6% e il 3,2 rispettivamente con sola insulina lispro ed aspart. Quasi tutti i pazienti erano affetti da diabete di tipo 2, come desumibile anche dall'età media (67 anni circa in tutti i 4 gruppi). Una prima analisi cruda non mostra alcuna associazione tra uso di analoghi e neoplasie, se però i dati di glargine vengono corretti per il dosaggio si vede un aumento di rischio per tale preparazione, rischio che aumenta proporzionalmente al dosaggio. L'influenza della dose crea un serio problema nell'interpretazione dei dati, poiché una relazione dose-risposta rimane tra i principali fattori a sostegno di una relazione causale in studi di associazione. In realtà, in questo caso la relazione dose-evento può essere anche spiegata sulla base dell'indice di massa corporea, che si presume essere aumentato nei soggetti con diabete tipo 2 che fanno uso esclusivo di insulina glargine per l'insulinizzazione basale, e che può condizionare il rischio tanto quanto la dose terapeutica di insulina. Il brevissimo intervallo tra esposizione ed insorgenza di tumore documentato in questa analisi è fonte di ulteriori dubbi, essendo largamente incompatibile con un effetto mitogeno, ma lasciando supporre soltanto uno sviluppo più rapido di una neoplasia già insorta.

Risultati sostanzialmente diversi sono emersi dall'analisi del database inglese dei medici di famiglia (13), numericamente più piccolo rispetto alla casistica tedesca ma più completo e che ha consentito di poter ragionare anche su sottogruppi di pazienti individuabili in base ai diversi regimi terapeutici di farmaci antidiabetici anche orali, come sulfaniluree e metformina. Un ulteriore elemento di forza dello studio è stata la disponibilità di un gruppo di pazienti trattati solo con dieta per i tre anni precedenti alla diagnosi di diabete nei quali è stato pertanto possibile stimare il rischio di cancro in una popolazione diabetica non trattata farmacologicamente. Il risultato più evidente che emerge dall'analisi dei dati è l'effetto protettivo della metformina, sia da sola, sia in associazione con altri farmaci, sul rischio di neoplasia. Infatti il rischio nei soggetti trattati con metformina è risultato simile a quello dei soggetti trattati con la sola dieta nei tre anni prima della diagnosi di diabete. Particolarmente evidente è risultata la relazione inversa

tra metformina ed insorgenza di cancro pancreatico. Tutto ciò si traduce, ai fini della presente analisi, in una potente azione confondente della metformina, così potente da annullare l'effetto oncogenico delle altre terapie per il diabete. È stato messo in evidenza l'aumentato rischio di neoplasie connesso alle terapie in grado di aumentare il livello di insulinizzazione (sulfoniluree e insulina esogena) ma non un aumento di rischio per l'insulina glargine rispetto alla insulina umana.

Controversi sono invece i risultati di altri due studi. Uno studio svedese (14) combinando i dati di vari registri ha preso in considerazione 114.841 pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di insulina nel 2005. Questi dati sono stati incrociati con quelli dei registri tumori dei due anni seguenti. Mancano in questo studio informazioni circa le terapie precedenti cui i soggetti erano stati esposti prima del 2005. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: insulina glargine da sola (5.970 soggetti), insulina glargine ed altre insuline (20.316 soggetti), insuline diverse dalla glargine (88.555 soggetti). Nessuna differenza nell'insorgenza

Tabella 1. Sintesi dei principali studi sulla relazione glargine e rischio di cancro.

Nazione e Popolazione (Bibliografia)	Risultati principali	Commenti
Germania N = 127031 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • aumento del rischio di neoplasia nei pazienti in glargine vs HI nell'analisi cruda • aumento del rischio di neoplasia dopo aggiustamento per la dose di insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • esposizione breve all'insulina • non aggiustamento per il BMI con bias da indicazione
Regno Unito N = 62809 (13)	<ul style="list-style-type: none"> • non evidenza di un aumentato rischio di neoplasia con glargine vs HI 	<ul style="list-style-type: none"> • minor eterogeneità fra i pazienti trattati con insuline vs. le altre analisi di registro
Svezia N = 114841 (14)	<ul style="list-style-type: none"> • non aumento del rischio di neoplasia complessivamente • rischio di neoplasia maligna della mammella nei pazienti in glargine da sola, ma non nei pz in glargine + altre insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • limitato numero di neoplasia maligna della mammella • differenze nelle caratteristiche demografiche dei gruppi di pazienti: forte possibilità di bias di allocazione
Scozia N = 49197 (15)	<ul style="list-style-type: none"> • aumento complessivo della frequenza di neoplasia nei pazienti trattati con glargine da sola, ma non in quelli trattati con glargine + altre insuline 	<ul style="list-style-type: none"> • non riproducibilità dei dati di neoplasia fra le coorti di pazienti • differenze fra gruppi: i pazienti trattati con glargine da sola sono più vecchi di quelli che usano altre insuline • possibile bias di allocazione

Abbreviazioni: HI, insuline umane; BMI, body mass index.

complessiva di cancro è stata rilevata tra i soggetti trattati con glargine ed altre insuline rispetto a quelli trattati con insuline diverse dalla glargine. I soggetti trattati con la sola glargine (non quelli trattati con glargine più una seconda insulina) presentavano però un rischio di cancro mammario più elevato rispetto ai soggetti che assumevano insuline diverse dalla glargine.

Un'ultima analisi è stata infine condotta su un database clinico che include quasi tutti i pazienti scozzesi con diagnosi di diabete (15). L'analisi prende in considerazione un'esposizione all'insulina negli anni 2002-2004 ed una coorte di quasi 50.000 pazienti trattati con insulina, suddivisi, come nello studio svedese, in pazienti trattati con la sola glargine, con insulina glargine ed altre insuline o insuline diverse dalla glargine. Questi dati sono stati incrociati con la mortalità per cancro rilevata fino al 2005 dagli appositi registri tumori, e l'analisi è stata effettuata sull'incidenza globale di cancro e su quelle specifiche per tumore mammario, tumore del colon, prostata e pancreas. Anche in questo studio, come in questo svedese, vi erano notevoli differenze tra le caratteristiche dei pazienti nei diversi gruppi; ad esempio quelli trattati con la sola glargine erano più vecchi rispetto a quelli che assumevano glargine ed altre insuline (68 vs 41 anni) e rispetto a quelli che non assumevano glargine (60 anni). I soggetti trattati con la sola glargine erano maggiormente obesi ed erano più frequentemente in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Infine, la diagnosi era diabete di tipo 2 nel 97% di coloro che assumevano la sola glargine e nel 37% di quelli che assumevano glargine ed altre insuline. I soggetti che assumevano glargine ed insulina rapida presentavano un rischio leggermente minore di sviluppo di cancro rispetto a quelli che assumevano altre insuline diverse dalla glargine, mentre quelli in trattamento con la sola glargine presentavano un rischio di neoplasia lievemente aumentato, particolarmente per le neoplasie mammarie.

Tutti questi studi non hanno del tutto chiarito le molte incongruenze che emergono dai risultati del primo studio tedesco, essendo tra l'altro tutti osservazionali e quindi esposti ad un rischio di bias da indicazione (diverso valore del rischio in funzione della differente popolazione alla quale i farmaci vengono prescritti) e per questo devono essere considerati soltanto come una premessa all'effettuazione ed all'analisi di studi prospettici. In questo senso diviene importante fare riferimento ai risultati di studi randomizzati, pur non aventi l'evento neoplasia come outcome primario. Uno di questi studi, della durata di cinque anni, effettuato per valutare il rischio di progressione della retinopatia in una popolazione di oltre mille pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia con una singola iniezione di glargine o con NPH in doppia somministrazione giornaliera, nel dimostrare una significativa riduzione dell'incidenza di ipoglicemie severe nei soggetti in terapia con glargine (16), ha anche confermato la sicurezza a lungo termine di glargine. L'analisi post-hoc sull'incidenza di neoplasie ha infatti documentato un'incidenza cumulativa dell'11.1% nel gruppo glargine vs 12.3% nel gruppo NPH.

Non è stato documentato sbilanciamento nei due gruppi di trattamento, né nell'incidenza complessiva di neoplasia maligna né specificatamente di neoplasia maligna della mammella (17).

In Italia, interessanti sono anche i dati emersi dall'analisi di un campione estratto dalla popolazione di circa 1.500.000 soggetti inseriti nell'osservatorio Arno (18). Il campione analizzato è costituito dai pazienti ricoverati per tumore incidente nel corso del 2007 (assenza di ricovero per neoplasia nei due anni precedenti e nessuna prescrizione di farmaci antineoplastici nei tre anni precedenti). In questi pazienti è stata poi verificata la prescrizione di farmaci antidiabetici nei 18 mesi precedenti (per identificare la presenza di diabete ed il tipo di farmaco ipoglicemizzante utilizzato). I risultati confermano che i soggetti con diabete tipo 2 hanno un rischio maggiore di sviluppare una patologia neoplastica rispetto alla popolazione generale (6-8), soprattutto a livello del colon e che la metformina, come già evidenziato nello studio di Currie (13), ha un ruolo protettivo sia da sola che in associazione ad altri trattamenti. Nessun dato significativo è emerso relativamente alla terapia con glargine.

In sintesi, se eliminiamo il presunto effetto dose-eventi riportato nello studio tedesco, guardando nel loro complesso i cinque studi e le analisi aggiuntive prodotte in questi mesi, non vi è alcuna evidenza che esista un correlazione clinicamente significativa tra insulina glargine e rischio di neoplasia.

Ciò che questi studi hanno dimostrato può essere così riassunto:

- ⇒ lo studio tedesco ha rilevato che vi è una diminuzione sia del rischio di neoplasia, sia di mortalità per tutte le cause, quando l'insulina glargine è paragonata all'insulina umana (12);
- ⇒ lo studio del Regno Unito non ha trovato alcun aumento del rischio globale di neoplasia e nessun aumento del rischio di cancro al seno con insulina glargine ma ha trovato un aumento del rischio di neoplasia con l'insulina (qualsiasi tipo) e con i secretagoghi rispetto alla metformina (13);
- ⇒ lo studio svedese non ha trovato alcun aumento complessivo del rischio di neoplasia con l'insulina glargine; l'aumento del rischio di neoplasia mammaria esiste con l'uso di insulina glargine da sola, ma non in combinazione con le altre insuline e vi è invece una diminuzione della mortalità per tutte le cause (14);
- ⇒ lo studio scozzese non ha trovato alcun aumento del rischio globale di neoplasia con insulina glargine e dati non interpretabili per quanto riguarda la neoplasia amammaria (15);
- ⇒ lo studio randomizzato non ha trovato aumento del rischio di neoplasia (17).

Tutto ciò è pertanto in netto contrasto con le notizie che si è diffusa in modo allarmante che "l'insulina glargine aumenta il rischio di cancro" (19). Vale piuttosto la possibilità di una causalità inversa, ovvero che il soggetto con diabete tipo 2, particolarmente di lunga durata ed in fase

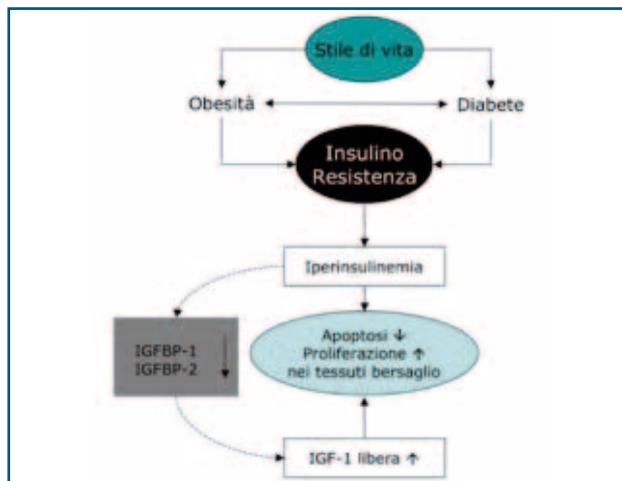


Figura 1.

Eventi favorenti l'azione mitogena dell'insulina del diabete tipo 2. IGF-1 = *Insulin-like growth factor 1*; IGFBP = *Insulin-like growth factor binding protein*

di fallimento terapeutico, ove può essere più frequente o preferito l'uso di terapia con insulina glargine, sia per sé a maggior rischio di sviluppare una neoplasia, e l'associazione rilevata, unitamente al breve tempo di esposizione, esprima quindi un fenomeno biologico in atto, non ancora rilevato al momento dell'inizio della terapia insulinica. Per l'osservatore poco attento, potrebbe sembrare quindi che la nuova terapia insulinica provochi il cancro, quando in realtà è il cancro stesso a determinare la necessità di una intensificazione della terapia (20).

Quali conclusioni è possibile trarre da tutto ciò? I risultati degli studi riportati sono assai incoerenti, ci sono molte zone d'ombra ed in qualche studio il numero dei tumori rilevati è piuttosto esigui. Le modalità di valutazione o di stima delle dosi di insulina assunte sono diverse tra i vari studi e questo è un importantissimo fattore confondente poiché complica il bias da indicazione. Mancano in alcuni studi i dati sulle terapie pregresse e sulle comorbidità ed informazioni relative al fumo o al BMI che sicuramente sono fattori confondenti.

Infine, il breve periodo tra l'inizio della terapia con insulina e lo sviluppo di neoplasia negli studi ove questo viene rilevato depone non per un'azione oncogenica ma di promozione della crescita tumorale e quindi di slentizzazione clinica di forme tumorali già presenti. L'unico dato sistematicamente presente negli studi è la relazione inversa tra metformina e rischio di neoplasia e questo dato conferma indirettamente che sono proprio le terapie che aumentano l'insulinemia quelle che possono promuovere la manifestazione clinica di un tumore.

In assoluto, nessun dato ad oggi disponibile crea dubbi circa la sicurezza dell'insulina glargine nel soggetto con diabete tipo 1 in terapia basal-bolus. Nella implementazione di protocolli terapeutici nella pratica clinica e limitatamente al diabete tipo 2, occorre sempre attenersi ad un principio di massima cautela e chiedersi quindi se a fronte di un rischio, ci siano dei vantaggi almeno potenziali. Ad

oggi sappiamo che l'insulina glargine rispetto alla insulina NPH ha un vantaggio consolidato da diversi dati sulla riduzione del rischio di ipoglicemia (21), principale evento avverso della terapia insulinica, in grado di influenzare pesantemente sia la qualità di vita, sia il compenso glicemico. Quindi è sicuramente opportuno valutare se l'ipotetico maggior rischio oncogenetico (rischio potenziale di tutte le terapie insuliniche e, nello specifico, per nulla provato allo stato attuale delle conoscenze in rapporto all'insulina glargine) sia controbilanciato da un vantaggio clinico nella gestione complessa del soggetto con diabete.

Certo è che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha emesso nel giugno 2009 un comunicato stampa in cui informa che i dati disponibili sulla possibile relazione tra gli analoghi dell'insulina, in particolare insulina glargine, e il rischio di cancro non forniscono una valutazione esauriente del problema e che pertanto non sono ritenuti necessari cambiamenti sulle informazioni prescrittive. A causa dei limiti dell'evidenza esistente, l'EMA ha richiesto al titolare Sanofi-Aventis, di sviluppare una strategia per generare ulteriori ricerche in questa area.

Le Società Scientifiche Diabetologiche Italiane (AMD, SID e SIEDP) hanno invitato a seguire in pieno le indicazioni suggerite dall'EMA, raccomandando a tutti i pazienti che utilizzano insulina glargine di non sospendere o ridurre o cambiare in nessun modo la propria terapia. Solo in casi particolari (pazienti già affetti da neoplasia o donne con forte familiarità per cancro della mammella) spetta al diabetologo la valutazione circa la possibilità di utilizzare altre insuline. Questo suggerimento, largamente condivisibile nell'intento di ridurre ogni rischio potenziale sulla base del principio di cautela prima ricordato, può ragionevolmente formare la base sulla quale impostare la pratica clinica corrente in attesa di nuove evidenze scientifiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348(17):1625-38, 2003; 2009
2. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies *Lancet* 371(9612):569-78, 2008
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* Mar 25;9:88, 2009
4. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* Oct;17(8):328-36, 2006
5. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 52(9):1699-708, 2009
6. Lindblad P et al. The role of diabetes mellitus in the etiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 42, 107-112, 1999
7. Huxley R et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92, 2076-2083, 2005
8. Larsson SC et al. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97, 1679-1687, 2005
9. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49(6):999-1005, 2000
10. Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5838-47, 2001
11. Agin A, Jeandidier N, Gasser F, Grucker D, Sapin R. Glargine blood biotransformation: in vitro appraisal with human insulin immunoassay. *Diabetes Metab* 33(3):205-12, 2007
12. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52(9):1732-44, 2009
13. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM: The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(9):1766-77, 2009
14. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52(9):1745-54, 2009
15. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. SDRN Epidemiology Group. *Diabetologia* 52(9):1755-65, 2009
16. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 52(9):1778-88, 2009
17. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 52(9):1971-3, 2009
18. Osservatorio ARNO-DIABETE. "Analisi di dieci anni di prescrizioni". CENTAURO s.r.l. Edizioni Scientifiche, Bologna, giugno 2007 (<http://osservatorioarno.cineca.org>)
19. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer—an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther* 11(8):473-6, 2009
20. Smeeth L, Pocock S. Insulin glargine and cancer – Author reply. *Lancet* 374(9703):1744, 2009
21. Horvarth K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* Apr 18;(2):CD005613, 2007.

Effetti dell'assistenza diabetologica sulla qualità della cura del diabete nella città di Torino

I. Marafetti¹, R. Gnani², C. Karaghioff², G. Costa²,
C.B. Giorda³
giordaca@tin.it

¹ Asl Torino 5

² Servizio sovrazonale di epidemiologia Asl Torino 3

³ Associazione Chaira medica

Parole chiave: Indicatori di qualità di assistenza diabetologica, gestione integrata

Key words: Key words: Quality of diabetes care indicators, disease management

Il Giornale di AMD, 2010;13:27-31



Summary

Aims. To investigate the role of certain clinical and socio-economic variables as determinant of adherence to recommended diabetes care guidelines and assess differences in quality between care provided by diabetologists or General Practitioners (GPs). **Methods.** We identified diabetic residents in Torino as at 31 July 2003 using multiple independent data sources. We collected data on several laboratory test and specialist medical examinations registered during the subsequent twelve months and performed univariate and multivariate regression analyses to identify associations with quality of care indicators based on existing guidelines. **Results.** After one year only 35.8% of patients had undergone a comprehensive assessment. In the final multivariate models, factors independently and significantly associated with lower quality of care were age ≥ 75 years and established cardiovascular disease. Disease severity and diabetologist consultation positively associated with high quality of care. These differences were strongly reduced in patients receiving diabetologist care. **Conclusion.** A non-negligible portion of the diabetic population, namely the elderly and patients with less severe forms of disease, is not properly cared for. As diabetes centres are more likely to adhere to guidelines than GPs, diabetes care quality can be improved by increasing the intensity of disease management programmes, with greater participation by GPs.

Riassunto

Scopo. Individuare tra alcune variabili cliniche e socio-economiche indicatori di aderenza alle linee guida raccomandate per l'assistenza diabetologica e confrontare la qualità di assistenza fornita dai diabetologi con quella fornita dai MMG.

Metodi. Abbiamo identificato i diabetici residenti a Torino al 31 Luglio 2003 tramite fonte multiple di dati e raccolto i dati clinici nell'anno successivo. E' stata eseguita un'analisi di regressione uni- e multivariata al fine di identificare associazioni con gli indicatori di qualità di assistenza. **Risultati.** Dopo un anno solo il 35.8% dei pazienti risulta aver ricevuto una valutazione diagnostica appropriata. I fattori associati in modo significativo ed indipendente con una qualità di cura più bassa sono risultati essere l'età ≥ 75 anni e la malattia CV manifesta. La severità di malattia e il passaggio dal diabetologo mostrano una associazione positiva con un'alta qualità di cura. Tali differenze risultano nettamente ridotte nei pazienti seguiti dal diabetologo. **Conclusioni.** Gli anziani ed i pazienti con forme meno severe di diabete non sono assistiti in modo appropriato. Poiché il passaggio in Diabetologia è il fattore più forte nel migliorare l'appropriatezza diagnostica nella popolazione diabetica, l'implementazione di programmi di gestione integrata della malattia può migliorare la qualità di assistenza.

Introduzione

L'obiettivo di questo lavoro è stato stabilire il ruolo di determinate variabili cliniche e socio-economiche come indicatori di aderenza alle linee guida raccomandate per l'assistenza diabetologica e valutare le differenze nella qualità di assistenza fornita dagli specialisti diabetologi rispetto quella fornita dai medici di medicina generale (MMG).

Metodi. Abbiamo identificato i pazienti diabetici residenti a Torino al 31 Luglio 2003 usando fonti multiple di dati derivate da archivi regionali. Sono stati utilizzati gli archivi delle prescrizioni di farmaci, dei ricoveri ospedalieri e del registro regionale delle esenzioni per diabete (metodo cattura-ricattura). Sono stati raccolti inoltre i dati riguardanti test di laboratorio e visite mediche specialistiche registrate durante i 12 mesi seguenti. E' stata eseguita un'analisi di regressione uni- e multivariata al fine di identificare associazioni con gli indicatori di qualità di

Tabella 1. Kaplan-Meier estimates di indicatori di qualità; follow-up 1 anno.

	n.	HbA1c	Colesterolo	Microalbumin.	Passaggio in diab.	Esame dell'occhio	ECG	GCI*
	(%)	% (95% CI)						
Tutti	33453	71,0 (70,5-71,5)	64,7 (64,1-65,2)	31,0 (30,5-31,5)	67,5 (67,0-68,0)	23,6 (23,2-24,1)	33,3 (32,8-33,8)	35,8 (35,3-36,3)
Sesso								
donne	16517 (49.4)	70,6 (69,9-71,3)	64,4 (63,6-65,1)	29,6 (28,9-30,3)	67,4 (66,7-68,2)	22,5 (21,9-23,2)	32,2 (31,5-32,9)	34,5 (33,8-35,3)
uomini	16936 (50.1)	71,3 (70,7-72,0)	65,0 (64,2-65,7)	32,4 (31,7-33,1)	67,6 (66,9-68,3)	24,6 (24,0-25,3)	34,4 (33,6-35,1)	37,1 (36,4-37,8)
Età								
21-44	1446 (4.3)	66,9 (64,5-69,3)	55,0 (52,5-57,6)	38,0 (35,5-40,5)	61,1 (58,6-63,6)	30,3 (28,0-32,7)	17,5 (15,6-19,6)	40,4 (37,9-43,0)
45-54	2983 (8.9)	66,4 (64,7-68,1)	60,7 (58,9-62,4)	35,7 (34,1-37,5)	67,1 (65,4-68,8)	27,2 (25,7-28,9)	27,3 (25,7-28,9)	39,9 (38,1-41,6)
55-64	7690 (23.0)	73,9 (72,9-74,9)	67,4 (66,4-68,5)	38,4 (37,3-39,5)	72,4 (71,4-73,4)	28,0 (27,0-29,0)	34,2 (33,2-35,3)	42,9 (41,8-44,0)
65-74	11478 (34.3)	76,4 (75,6-77,2)	72,2 (71,3-73,0)	33,9 (33,0-34,8)	73,5 (72,7-74,3)	25,5 (24,7-26,4)	38,2 (37,3-39,1)	40,2 (39,3-41,1)
>=75	9856 (29.5)	64,1 (63,1-65,1)	57,2 (56,2-58,2)	19,3 (18,5-20,1)	58,7 (57,7-59,7)	15,3 (14,5-16,0)	31,7 (30,7-32,6)	23,2 (22,4-24,1)
Livello di istruzione								
alto	5018 (15.0)	68,4 (67,1-69,7)	63,5 (62,2-64,9)	31,8 (30,5-33,1)	59,6 (58,2-61,0)	23,1 (22,0-24,3)	26,5 (25,3-27,7)	35,9 (34,6-37,2)
medio	8901 (26.6)	72,5 (71,5-73,4)	66,8 (65,9-67,8)	33,7 (32,7-34,7)	67,9 (66,9-68,8)	25,3 (24,4-26,2)	32,9 (31,9-33,9)	38,8 (37,8-39,8)
basso	19534 (58.4)	71,0 (70,3-71,6)	64,5 (63,8-65,2)	29,8 (29,1-30,4)	70,0 (69,4-70,7)	22,9 (22,3-23,5)	35,6 (34,9-36,3)	34,7 (34,0-35,4)
Reddito								
alto	4664 (13.9)	69,5 (68,1-70,8)	64,2 (62,8-65,6)	27,5 (26,2-28,8)	58,4 (57,0-59,8)	21,0 (19,8-22,2)	27,0 (25,7-28,3)	32,5 (31,1-33,8)
medio-alto	9431 (28.2)	72,7 (71,8-73,6)	66,9 (66,0-67,9)	32,0 (31,0-32,9)	67,8 (66,8-68,7)	23,0 (22,2-23,9)	33,3 (32,4-34,3)	36,7 (35,7-37,7)
Medio-basso	10789 (32.3)	72,1 (71,2-73,0)	66,5 (65,5-67,4)	32,8 (31,9-33,7)	70,7 (69,8-71,5)	25,0 (24,1-25,8)	35,1 (34,2-36,1)	38,3 (37,4-39,2)
basso	8569 (25.6)	68,7 (67,7-69,7)	61,7 (60,7-62,8)	30,2 (29,2-31,2)	69,8 (68,8-70,8)	23,9 (23,0-24,8)	35,1 (34,1-36,1)	34,3 (33,3-35,3)
CVD								
No	26638 (79.6)	72,3 (71,8-72,9)	64,8 (64,3-65,4)	32,7 (32,1-33,3)	69,1 (68,6-69,7)	24,5 (24,0-25,0)	30,9 (30,4-31,5)	37,4 (36,8-38,0)
Si	6815 (20.4)	65,4 (64,3-66,6)	64,0 (62,8-65,2)	24,1 (23,1-25,2)	61,1 (59,9-62,2)	20,1 (19,1-21,1)	42,9 (41,7-44,1)	29,5 (28,4-30,6)
Terapia								
Solo dieta	7023 (21.0)	44,9 (43,7-46,1)	52,2 (51,0--3,5)	17,1 (16,2-18,0)	40,2 (39,0-41,4)	13,5 (12,7-14,4)	26,3 (25,3-27,4)	19,7 (18,8-20,7)
Farmaci orali	17765 (53.1)	76,2 (75,6-76,8)	68,3 (67,6-69,0)	33,5 (32,8-34,2)	72,9 (72,3-73,6)	24,7 (24,1-25,4)	34,6 (33,9-35,3)	38,6 (37,9-39,4)
insulina	8665 (25.9)	80,3 (79,4-81,1)	66,6 (65,6-67,6)	36,4 (35,4-37,5)	77,4 (76,5-78,3)	29,0 (28,0-30,0)	35,9 (34,9-36,9)	42,2 (41,2-43,3)

assistenza/cura basati sulle linee guida esistenti. E' stato utilizzato un indicatore composito di aderenza alle linee guida (GCI, guidelines composite indicator): l'indico-

re risulta positivo se il paziente ha effettuato almeno un HbA1c all'anno e almeno 2 tra controllo del fundus oculi, lipidi e microalbuminuria.

Risultati. I risultati del lavoro sono sintetizzati nella tabella 1 (probabilità di effettuare controlli ad un anno), 2 (possibilità di effettuare controlli, aggiustata per tutte le variabili), e 3 (confronto di probabilità tra pazienti visti e non visti da un Servizio di Diabetologia).

Di particolare rilevanza epidemiologica: 1) Nella città di Torino il 67% dei diabetici noti è stato visto almeno una volta in un Servizio di Diabetologia. Tale percentuale sale di poco (70%) se si considera un arco

di tempo di 2 anni. 2) Dopo un anno solo il 35.8% dei pazienti risulta aver soddisfatto l'indicatore composto di aderenza alle linee guida. 3) Nei modelli finali di multivariate, i fattori associati in modo significativo ed indipendente con una qualità di cura più bassa sono risultati essere l'età ≥ 75 anni (Probabilità (PRR) 0.66; 95% IC 0.61-0.70) e la malattia cardiovascolare manifesta (PRR 0.89; 0.86-0.93). La severità di malattia (PRR per i pazienti insulino-trattati 1.45; 1.38-1.53) e il pas-

Tabella 2. Prevalence Rate Ratios (PRR) di indicatori di qualità; follow up 1 anno.

	HbA1c PRR (95% CI)	Colesterolo PRR (95% CI)	Microalbuminuria PRR (95% CI)	Passaggio in diab. PRR (95% CI)	Esame dell'occhio PRR (95% CI)	ECG PRR (95% CI)	GCI PRR (95% CI)
Sesso							
donne	1	1	1	1	1	1	1
uomini	1,01 (1,00-1,02)	0,99 (0,97-1,00)	1,04 (1,01-1,08)	1,01 (1,00-1,02)	1,05 (1,01-1,09)	1,08 (1,04-1,11)	1,02 (1,00-1,05)
Età							
21-44	1	1	1	1	1	1	1
45-54	0,99 (0,95-1,03)	1,11 (1,05-1,17)	0,98 (0,91-1,06)	1,08 (1,04-1,13)	0,96 (0,87-1,07)	1,48 (1,31-1,68)	1,03 (0,96-1,11)
55-64	1,08 (1,04-1,12)	1,21 (1,15-1,27)	1,05 (0,98-1,13)	1,15 (1,11-1,20)	0,98 (0,89-1,07)	1,81 (1,60-2,04)	1,10 (1,03-1,18)
65-74	1,11 (1,08-1,15)	1,28 (1,22-1,35)	0,95 (0,88-1,02)	1,17 (1,12-1,21)	0,91 (0,83-1,00)	1,94 (1,73-2,18)	1,04 (0,98-1,11)
≥ 75	0,96 (0,93-1,00)	1,01 (0,96-1,06)	0,56 (0,52-0,61)	0,97 (0,93-1,01)	0,55 (0,50-0,61)	1,55 (1,38-1,74)	0,62 (0,57-0,66)
Livello di istruzione							
alto	1	1	1	1	1	1	1
medio	1,05 (1,03-1,07)	1,04 (1,01-1,07)	1,02 (0,97-1,07)	1,08 (1,05-1,10)	1,11 (1,04-1,18)	1,16 (1,10-1,23)	1,05 (1,00-1,10)
basso	1,04 (1,02-1,06)	1,00 (0,98-1,03)	0,98 (0,94-1,03)	1,11 (1,08-1,13)	1,08 (1,01-1,15)	1,18 (1,12-1,25)	1,00 (0,96-1,05)
Reddito							
alto	1	1	1	1	1	1	1
medio-alto	1,04 (1,02-1,06)	1,05 (1,02-1,07)	1,12 (1,06-1,19)	1,09 (1,06-1,12)	1,06 (0,99-1,14)	1,17 (1,10-1,23)	1,10 (1,05-1,16)
medio-basso	1,03 (1,02-1,06)	1,04 (1,01-1,07)	1,12 (1,06-1,18)	1,10 (1,07-1,13)	1,12 (1,04-1,20)	1,19 (1,13-1,26)	1,13 (1,07-1,18)
basso	1,01 (0,99-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	1,07 (1,01-1,13)	1,09 (1,06-1,12)	1,05 (0,98-1,13)	1,16 (1,09-1,23)	1,04 (0,98-1,09)
CVD							
No	1	1	1	1	1	1	1
Si	0,93 (0,91-0,95)	0,99 (0,97-1,01)	0,80 (0,77-0,84)	0,92 (0,90-0,94)	0,86 (0,82-0,91)	1,34 (1,30-1,39)	0,84 (0,81-0,87)
Terapia							
solo dieta	1	1	1	1	1	1	1
farmaci orali	1,74 (1,70-1,79)	1,35 (1,31-1,38)	1,97 (1,86-2,08)	1,83 (1,77-1,89)	1,84 (1,72-1,97)	1,36 (1,30-1,42)	1,98 (1,88-2,08)
insulina	1,84 (1,79-1,89)	1,35 (1,31-1,39)	2,18 (2,05-2,31)	1,98 (1,92-2,04)	2,11 (1,97-2,27)	1,42 (1,36-1,50)	2,21 (2,09-2,34)

Tabella 3. Prevalence Rate Ratios (PRR) di indicatori di qualità, a seconda o meno del passaggio in diabetologia. Follow-up 1 anno.

	HbA1c		Colesterolo		Microalbuminuria		Esame dell'occhio		ECG		GCI	
	con passaggio in diabetologia	senza passaggio in diabetologia	con passaggio in diabetologia	senza passaggio in diabetologia	con passaggio in diabetologia	senza passaggio in diabetologia	con passaggio in diabetologia	senza passaggio in diabetologia	con passaggio in diabetologia	senza passaggio in diabetologia	con esame del diabetologo	senza passaggio in diabetologia
	PRR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	PRR (IC 95%)								
Sesso												
donne	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
uomini	1,00 (0,99-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	0,98 (0,97-1,00)	0,98 (0,94-1,03)	1,03 (1,00-1,06)	1,107 (0,98-1,23)	1,04 (1,00-1,09)	1,06 (0,95-1,19)	1,05 (1,02-1,09)	1,14 (1,05-1,24)	1,02 (0,99-1,04)	1,08 (0,98-1,20)
Età												
21-44	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45-54	1,00 (0,97-1,03)	0,80 (0,70-0,91)	1,09 (1,04-1,15)	0,97 (0,84-1,12)	0,98 (0,91-1,06)	0,79 (0,63-0,98)	1,02 (0,92-1,15)	0,61 (0,48-0,77)	1,33 (1,17-1,52)	1,79 (1,28-2,50)	1,04 (0,96-1,12)	0,74 (0,60-0,91)
55-64	1,03 (1,00-1,05)	1,00 (0,89-1,12)	1,14 (1,08-1,19)	1,17 (1,03-1,33)	1,00 (0,93-1,08)	0,90 (0,74-1,09)	0,99 (0,89-1,10)	0,71 (0,58-0,87)	1,56 (1,38-1,77)	2,33 (1,71-3,18)	1,06 (0,99-1,13)	0,86 (0,71-1,03)
65-74	1,05 (1,02-1,07)	1,06 (0,95-1,18)	1,18 (1,12-1,23)	1,38 (1,23-1,56)	0,92 (0,85-0,98)	0,72 (0,59-0,88)	0,90 (0,82-1,00)	0,71 (0,58-0,87)	1,65 (1,46-1,86)	2,65 (1,95-3,60)	1,00 (0,94-1,07)	0,79 (0,66-0,96)
>=75	1,03 (1,00-1,06)	0,81 (0,72-0,91)	1,04 (0,99-1,09)	0,99 (0,87-1,12)	0,64 (0,59-0,69)	0,35 (0,28-0,43)	0,66 (0,59-0,74)	0,30 (0,24-0,38)	1,47 (1,29-1,66)	2,06 (1,51-2,80)	0,71 (0,66-0,77)	0,33 (0,27-0,41)
Livello di istruzione												
alto	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
medio	1,02 (1,01-1,04)	0,98 (0,91-1,05)	1,01 (0,98-1,03)	1,02 (0,95-1,09)	1,00 (0,96-1,06)	0,89 (0,77-1,02)	1,05 (0,98-1,13)	1,17 (0,99-1,37)	1,08 (1,02-1,15)	1,26 (1,10-1,44)	1,01 (0,97-1,06)	0,98 (0,86-1,12)
basso	1,01 (0,99-1,02)	0,93 (0,87-1,00)	0,97 (0,95-1,00)	0,94 (0,88-1,00)	0,95 (0,90-1,00)	0,89 (0,77-1,03)	1,01 (0,95-1,09)	1,16 (0,98-1,36)	1,10 (1,04-1,16)	1,27 (1,11-1,44)	0,96 (0,92-1,00)	0,93 (0,81-1,07)
Reddito												
alto	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Medio-alto	1,00 (0,99-1,02)	1,00 (0,93-1,07)	1,02 (1,00-1,04)	0,99 (0,93-1,06)	1,11 (1,04-1,17)	0,97 (0,84-1,13)	0,99 (0,92-1,07)	1,11 (0,94-1,31)	1,11 (1,05-1,18)	1,16 (1,02-1,32)	1,07 (1,02-1,13)	0,95 (0,82-1,09)
Medio-basso	1,00 (0,99-1,02)	0,98 (0,91-1,06)	1,01 (0,99-1,04)	0,99 (0,92-1,06)	1,10 (1,04-1,17)	0,90 (0,77-1,05)	1,06 (0,98-1,14)	1,07 (0,90-1,27)	1,14 (1,07-1,21)	1,15 (1,01-1,30)	1,09 (1,04-1,15)	0,95 (0,82-1,10)
basso	0,99 (0,98-1,01)	0,93 (0,85-1,01)	0,98 (0,96-1,01)	0,88 (0,82-0,96)	1,07 (1,00-1,13)	0,85 (0,71-1,01)	1,01 (0,93-1,09)	0,96 (0,80-1,16)	1,13 (1,06-1,20)	1,07 (0,93-1,22)	1,02 (0,96-1,07)	0,86 (0,73-1,02)
CVD												
no	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
si	0,99 (0,97-1,00)	0,90 (0,84-0,96)	1,03 (1,01-1,05)	1,01 (0,96-1,07)	0,88 (0,84-0,92)	0,70 (0,60-0,82)	0,93 (0,88-0,99)	0,79 (0,68-0,92)	1,37 (1,33-1,43)	1,53 (1,41-1,67)	0,91 (0,88-0,95)	0,74 (0,64-0,85)
Terapia												
Solo dieta	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Farmaci orali	1,07 (1,05-1,09)	2,28 (2,12-2,45)	1,04 (1,02-1,07)	1,27 (1,21-1,34)	1,19 (1,12-1,25)	2,73 (2,34-3,18)	1,22 (1,14-1,32)	1,97 (1,71-2,27)	1,03 (0,98-1,09)	1,21 (1,11-1,32)	1,19 (1,13-1,25)	2,80 (2,42-3,23)
Insulina	1,06 (1,05-1,08)	2,61 (2,41-2,82)	1,02 (0,99-1,04)	1,20 (1,12-1,28)	1,23 (1,16-1,30)	3,74 (3,17-4,41)	1,29 (1,20-1,40)	2,75 (2,35-3,22)	1,03 (0,98-1,09)	1,20 (1,07-1,34)	1,24 (1,17-1,30)	3,68 (3,15-4,30)

saggio dal diabetologo (PRR 3.34; 3.17-3.53) mostrano una associazione positiva con un alta qualità di cura. 4) Non è emersa una chiara associazione tra il sesso e lo stato socio-economico. 5) Tutte queste differenze risultano nettamente ridotte nei pazienti che ricevono l'assistenza del diabetologo rispetto ai pazienti che ricevono solo l'assistenza del MMG (o nessun tipo di assistenza). 6) Paradossalmente i soggetti che sviluppano un evento cardiovascolare e, verosimilmente, vengono presi in carico da uno specialista cardiologo, evidenziano una significativa riduzione nell'intensità dello screening per le complicanze del diabete.

Conclusioni. Nonostante la diffusa disponibilità di linee guida e di semplici procedure di screening, una parte non trascurabile della popolazione diabetica, in particolare gli anziani ed i pazienti con forme meno severe di diabete, non è assistita in modo appropriato. Il passaggio almeno una volta l'anno in Diabetologia emerge come il fattore più forte nel migliorare l'appropriatezza diagnostica nella popolazione con diabete. I pazienti che hanno avuto un passaggio nel Servizio di Diabetologia sono sottoposti a controlli diagnostici appropriati indipendentemente dall'età, dalla gravità di malattia e dallo status socio-economico. La qualità della cura delle persone con diabete può pertanto essere migliorata con l'implementazione di programmi di gestione integrata della malattia che prevedano il passaggio periodico in diabetologia dove possa essere pianificato il percorso di cura, che nella nostra analisi si è rivelato fondamentale per l'appropriatezza assistenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Verlato G, Muggeo M, Bonora E, Corbellini M, Bressan F, de Marco R. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: the Verona diabetes study. *Diabetes care* 1996; 19:211-213.

2. Giorda C, Petrelli A, Gnani R, and the Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet. Med.* 23, 377-383 (2006)
3. Bihan H, Laurent S, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ, Guegen R, Le Toumelin P, Le Clésiau H, La Rosa E, Reach G, Cohen R. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications. The EPICES score. *Diabetes Care* 2005; 28:2680-2685.
4. Brown AF, Gregg EW, Stevens MR, Karter AJ, Weinberger M, Safford MM, Gary TL, Caputo DA, Waitzfelder B, Kim C, Beckles GL. Race, ethnicity, socioeconomic position, and quality of care for adults with diabetes enrolled in managed care. *Diabetes Care* 2005; 28:2864-2870.
5. De Beaufort CE, Reunanen A, Raleigh V, Storms F, Kleinbreil L, Gallego R, Giorda C, Midthjell K, Jecht M, De Leeuw I, Schiber E, Boran G, Tolis G. European Union diabetes indicators. *Eur J Public Health* 2003; 13:51-54.
6. Mc Allister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24232 adults with new-onset diabetes mellitus: population-based cohort study. *Qual Saf Health Care* 2007;16:6-11.

RINGRAZIAMENTI

Grazie a un contributo dell'Associazione Chaira Medica.



Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico: follow-up a 1 anno

E. Pergolizzi, D. Gaia, P. Gennari, G. Micali, A. Ozzello
epergolizzi@asl10.piemonte.it

Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia-ASL TO 03,
O.O.R.R. di Pinerolo (TO).

Parole chiave: insulina trattamento precoce, glucotossicità, stato catabolico, memoria metabolica.

Key words: early insulin treatment, glucotoxicity, catabolic state, metabolic memory

Il Giornale di AMD, 2010;13:32-35



Riassunto

L'ottimizzazione del compenso glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) di nuova diagnosi, con una terapia intensiva, riduce le complicanze micro/macrovascolari anche a lungo termine. Le raccomandazioni cliniche per la cura del DMT2 propongono strategie basate su evidenze sia in termini di risultati clinici e obiettivi terapeutici che di qualità dell'assistenza. La consensus American Diabetes Association (ADA) / European Association for the Study of Diabetes (EASD) per il trattamento dell'iperglicemia nel DMT2 propone un algoritmo decisionale con diversi steps farmacologici, in base al valore dell'emoglobina glicata di ingresso, tra cui l'insulina che nello stato catabolico è l'indicazione principale. Il trattamento insulinico intensivo alla diagnosi, per 2-3 settimane, ha dimostrato di migliorare il compenso glicemico a medio termine riducendo la glucotossicità correlata. Nella realtà clinica l'esordio di diabete può coincidere con uno stato catabolico. Il trattamento insulinico è un'attività assistenziale time-consuming, peculiare dell'assistenza specialistica diabetologica che richiede un approccio in team e un consistente numero di visite di controllo. Abbiamo effettuato una valutazione retrospettiva osservazionale dei pazienti con DMT2 in stato catabolico all'esordio afferenti al nostro Servizio di Diabetologia (SD) nel 2006, trattati con terapia insulinica intensiva breve, mediante estrazione di indicatori di processo ed esito intermedio raccolti nel

periodo tra il primo accesso (T0) e i 6 mesi (T2) dopo la sospensione della terapia insulinica e tra i 6 e i 12 mesi (T3) dopo la sospensione. I nostri risultati confermano che una terapia insulinica precoce, intensiva e breve, permette un efficace e rapido recupero dell'equilibrio glicemico e la stabilizzazione del compenso nel medio-lungo periodo, senza cambiamenti della strategia terapeutica. Verosimilmente la rapida riduzione della glucotossicità riduce l'apoptosi beta-cellulare e migliora la capacità residua e l'insulino-sensibilità periferica. Il numero delle visite successive nel periodo di follow up di trattamento non insulinico si è ridotto significativamente; l'approccio intensivo potrebbe promuovere un effetto positivo sulla motivazione, a lungo termine, del paziente all'autogestione globale della sua malattia.

Summary

The optimization of glycemic control in Type 2 Diabetes (DMT2) new diagnosed patients using an intensive treatment reduces micro and macrovascular complications also in long term. Clinical recommendations for care of DMT2 suggest evidence-based strategies in terms of clinical results, therapeutic goals and quality of care. The American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) developed a Consensus Statement about the medical management of hyperglycemia in DMT2. This Consensus recommend a treatment algorithm divided into a step-wise progression based on the patient's level of HbA1c at first examination. The algorithm takes in to account also insulin-treatment that has the principal indication in catabolic state. Treating patients with intensive insulin-therapy for a short period, from diagnosis to 2-3 weeks, has been demonstrated improve medio-term glycemic control and correlated glucotoxicity. Insulin treatment requires a team approach and a lot of follow-up visits, and it is a time-consuming activity in diabetes care. This study was a retrospective observational analysis of the DMT2 patients in catabolic state newly diagnosed. These patients were examined and treated with short-term intensive insulin-therapy in our Service of Diabetologia (SD) in 2006. We evaluated process indicators and intermediate outcomes considering the period from first visit (T0) to visit performed 6 months (T2) after stopping insulin-therapy and the period from 6 and 12 months (T3) after stopping insulin-therapy. Our results confirm that an early intensive and short-term insulin treatment lets a very rapid restore of glycemic homeostasis and stabilizes glycemic control at medio-long term. Maybe a rapid correction of glucotoxicity reduces beta-cell apoptosis and improves remainder insulin secretion and peripheral insulin-sensitivity. Number of control visits in the follow-up period, after stopping insulin-therapy, has been reduced significantly. Probably the intensive approach might produce a positive effect on the long term self management of the disease.

Introduzione

La consensus ADA/EASD 2006(1) per la terapia dell'iperglicemia nel DMT2 prevede la terapia insulinica nello stato catabolico, che può talvolta coincidere con l'esordio clinico della malattia. Nel DMT2 di nuova diagnosi con elevata glicemia a digiuno, un trattamento insulinico intensivo breve migliora la glucotossicità e il compenso glicemico a lungo termine(2-3-4). Sembra infatti che la funzione beta-cellulare compromessa, conseguenza della glucotossicità secondaria all'iperglicemia e alla lipotossicità, migliori soprattutto se il trattamento dell'iperglicemia viene effettuato nelle prime fasi della malattia, quando ancora non è stata superata la soglia limite per la reversibilità della ridotta massa beta-cellulare, dimostrato sia in vivo(5) che in vitro(6). L'UKPDS(7) ha dimostrato che nel DMT2 di nuova diagnosi il trattamento intensivo dell'iperglicemia è associato a una significativa riduzione del rischio di complicanze microvascolari e, anche se debolmente significativa, del rischio relativo di malattie cardiovascolari, che si protrae nel tempo anche se il controllo glicemico ottimale non viene mantenuto alla fine dello studio(8). Pertanto, l'ottimizzazione precoce del compenso glicemico nel DMT2 neodiagnosticato è importante per la riduzione delle complicanze sia micro che macrovascolari. In un precedente lavoro(9-10) abbiamo evidenziato che il trattamento intensivo e precoce per 6-8 settimane nel DMT2 di nuova diagnosi in stato catabolico all'esordio è efficace per migliorare il compenso, ma soprattutto favorisce la stabilizzazione a medio termine, anche dopo la sospensione.

Scopo del lavoro

Valutare in pazienti di nuova diagnosi con stato catabolico all'esordio, l'efficacia della terapia insulinica, precoce e per un breve periodo, sul mantenimento del compenso glicemico e sulla riduzione degli accessi per controllo al follow-up a 1 anno.

Materiali e metodi

Nel nostro SD è attivo un Profilo di cura per i nuovi accessi(11), tra cui anche i casi di nuovo esordio clinico (T_0), secondo criteri di priorità clinica previsti dalla normativa regionale (DGR 14-10073 BU n° 38 del 18/05/2003); il protocollo clinico-organizzativo prevede la registrazione informatica di parametri bio-antropometrici e clinici su supporto informatico (cartella clinica Diabesis) che permette l'estrazione di indicatori di processo e di esito intermedio. Per il trattamento dell'iperglicemia per i pazienti in stato catabolico (definito da: A1c >10% e/o glicemia basale o occasionale >250mg/dl e/o sintomi) è prevista la terapia insulinica intensiva fino a normalizzazione glicemica e revisione della terapia entro 6-8 settimane (T_1). La norma-

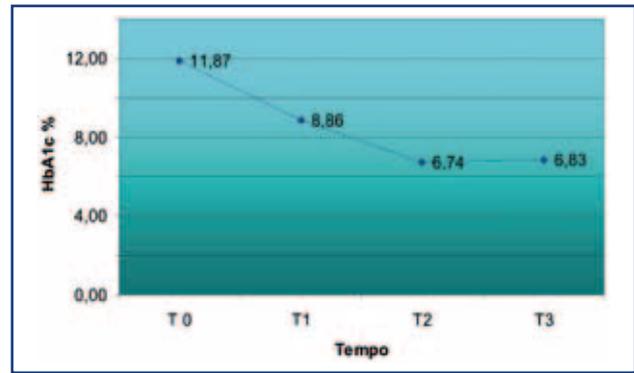


Figura 1. Variazione HbA1c.

lizzazione glicemica viene valutata nelle visite di controllo, programmate e secondo necessità, in base alla remissione dei sintomi e ai valori della misurazione della glicemia per confronto con gli obiettivi definiti (pre-pasti 90-130, 120min dopo <180). Superata la fase di scompenso i pazienti vengono avviati a follow up sistematico con visite di controllo programmate per confermare la stabilizzazione e passare poi in gestione integrata.

Nel 2006(9-10) i pazienti con DMT2 in stato catabolico all'esordio trattati e valutati, erano stati 46; nel 2007-2008 è stata effettuata una ulteriore valutazione retrospettiva osservazionale e sono stati valutati per confronto gli indicatori di esito intermedio anche a 12 mesi dalla sospensione del trattamento insulinico; sono state calcolate le medie e la significatività (test t di student) di A1c e BMI, il numero di visite nel periodo compreso tra T_2 e T_3 , e la terapia diabetologica a T_2 e T_3 .

Risultati

Nel 2006 sono stati avviati a terapia insulinica intensiva 46 pazienti, età media 61 anni, 25 maschi e 21 femmine, con nuova diagnosi di DMT2 in stato catabolico; al controllo a 6 mesi, erano presenti 44 pazienti (2 drop-out). La durata media della terapia insulinica è stata 52.9 ± 3.7 (133-22) giorni. Il numero medio di visite per paziente dall'inizio del trattamento insulinico alla rivalutazione a 6 mesi, T_0 - T_2 , è stato 7.5 ± 0.2 (11-4). Si è ottenuta una riduzione significativa dei valori di A1c a T_2 vs T_0 e T_1 ($p < 0.01$) (T_0 : 11.96 ± 0.2 , 15.3 - 9.0 %; T_1 : 8.9 ± 0.2 , 12.0 - 6.3 %; T_2 : $6,6 \pm 0,1$, $8,9$ - $5,4$ %), non significativa del BMI a T_2 (T_0 : 30.7 ± 1.0 , 44.4 - 22.6 ; T_2 : 29.5 ± 0.8 , 42.8 - 21.0). Alla rivalutazione a T_2 è stata confermata la terapia presente al momento della sospensione del trattamento insulinico (7 con secretagoghi, 20 con metformina, 10 con associazione dei due e 6 solo terapia alimentare), eccetto che in un caso in cui la terapia insulinica è stata associata a un secretagogo.

Nell'attuale lavoro, che prende in considerazione il

periodo tra T2 e T3, si è avuto il drop-out di altri 2 pazienti per mancato accesso ai controlli programmati. A T3 si è rilevata la stabilità dell'HbA1c rispetto a T2 (6.6 ± 0.1 , $8.9-5.4$ vs 6.8 ± 0.1 , $9.7-5.2\%$) (Figura 1); la variazione del BMI (T2: 29.5 ± 0.8 , $42.8-21.0$; T3: $30.1 \pm 47.90-21.80$) non è significativa.

I dati relativi ai 42 soggetti a T3 evidenziano: 21 casi di terapia con metformina, 5 con sola dieta, 7 con secretagoghi, 7 in terapia secretagogo-metformina e conferma del caso di trattamento secretagogo-insulina rilevato a T2; in 1 caso è stato necessario il ripristino della terapia insulinica per intercorsa diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica. Infine, il numero delle viste successive al T2 si è ridotto significativamente (1.3 ± 0.1 , 0-4) e in nessuna caso si è reso necessario un accesso non programmato. Tutti i dati suddetti sono raccolti nella Tabella 1.

Conclusioni

I nostri risultati hanno confermato che nel DMT2 di nuova diagnosi, in stato catabolico all'esordio, la *terapia insulinica intensiva breve* permette sia un efficace e rapido recupero dell'equilibrio glicemico sia la stabilizzazione del compenso nel medio-lungo periodo dopo la sospensione della terapia insulinica; i dati a 12 mesi evidenziano una stabilità del compenso, mantenuta senza cambiamenti della strategia terapeutica imposta alla sospensione. Questi dati trovano conferma anche in un più recente studio effettuato su pazienti

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti, emoglobina glicata e BMI prima e dopo trattamento insulinico, numero visite per intervallo di tempo, drop out, tipo terapia post-trattamento insulinico.

N° PZ	T0	T1	T2	T3
	46	44	44	42
Età Media	61 ± 1.4 (30-79)			
Sesso (M / F)	M = 25 F = 21		M = 24 F = 20	M = 22 F = 20
HbA1c	11.9 ± 0.2	$8.9 \pm 0.2^*$	$6.6 \pm 0.1^*$	6.8 ± 0.1
BMI	30.7 ± 1.0		29.5 ± 0.8	30.1 ± 1.0
Numero visite			7.5 ± 2 (11-4)	1.3 ± 0.1 (0-4)
Drop out			2	2
Dieta	Terapia post-T1			
Metformina (M)			6	5
Sulfonilurea (S)			20	21
Insulina (I)			7	7
S + M			0	1**
S + I			10	7
			1	1

T0 = prima visita, start terapia insulinica;
 T1 = stop insulina, start terapia non insulinica;
 T2 = 6 mesi dalla sospensione della terapia insulinica;
 T3 = 12 mesi dalla sospensione della terapia insulinica.

*p<0.01

** ripristino della terapia insulinica per intercorsa diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica.

diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi con iperglicemia severa (glicemia a digiuno >300 mg/dl o random > 400 mg/dl) trattati con terapia insulinica intensiva per 10-44 giorni (12).

La possibilità di trasferire la maggior parte dei pazienti, 43 su 44, a terapia non insulinica, avvalorata le osservazioni che una rapida riduzione della glucotossicità migliora l'insulino-sensibilità e verosimilmente anche l'insulino-secrezione, riduce l'apoptosi beta-cellulare e pone le basi per un periodo prolungato di compenso adeguato (5).

Il drop out di soli 4 pazienti dal momento dell'accesso al nostro SD ai 12 mesi dalla sospensione della terapia insulinica sostiene l'impressione che l'adesione da parte del paziente verso tale approccio sia stata positiva. È possibile anzi che il trattamento domiciliare intensivo dell'iperglicemia favorisca la consapevolezza e la motivazione del paziente e migliori la partecipazione attiva all'autogestione globale della sua condizione. La riduzione del BMI, non significativa anche per il recupero della perdita di peso dello stato catabolico, può avvalorare l'effetto diretto dell'insulina nel miglioramento della insulino-sensibilità periferica, ma anche di una maggiore attenzione del paziente alla terapia nutrizionale.

Sono peraltro auspicabili studi di confronto con altre modalità di trattamento per la valutazione dei costi e dell'efficacia preventiva sui rischi di ricovero correlati allo stato catabolico all'esordio e sugli esiti di salute a lungo termine conseguenti alla riduzione del tempo di esposizione dell'organismo alla cronica iperglicemia e quindi al miglioramento della memoria metabolica.

Sono note altre strategie di trattamento dell'iperglicemia (13) in scompenso cronico. Sicuramente l'elemento determinante, al di là della scelta farmacologica raccomandata, è la tempestività dell'intervento che in generale presuppone una preparazione del paziente. Pochi studi hanno valutato l'approccio insulinico all'esordio; tale terapia prevede un alto coinvolgimento del paziente e del team e richiede competenze e pianificazione di interventi articolati e coerenti ai bisogni del paziente.

Questo lavoro dimostra che l'approccio insulinico intensivo è time-consuming ma "rende" in termini di migliore motivazione del paziente e in termini di riduzione del numero di accessi al follow-up. È possibile che questa dimensione operativa favorisca un più elevato grado di consapevolezza della malattia diabetica e delle opzioni terapeutiche, modifichi il livello di attenzione del paziente e il suo all'approccio generale allo stile di vita necessario, non solo dieta e attività fisica, che richiede una partecipazione quotidiana che, pur sulla logica dei piccoli passi, può essere molto redditizia in termini di esiti di salute personale e collettiva.

Il lavoro condotto nella "nostra" realtà assistenziale è sicuramente criticabile; manca un gruppo di confronto, la documentazione degli effetti della ridotta gluco-

tossicità su variabili biometaboliche e la compliance del paziente non è stata valutata in modo oggettivo.

Sono criticità strutturali tipiche di un setting di cura nel mondo reale, ampiamente documentato in letteratura, ascrivibili a difficoltà di integrazione tra impegno e rigore metodologico delle organizzazioni assistenziali in generale poco sensibili agli aspetti scientifici e poco dotate di cultura e tecnologie per la valutazione dei risultati. Tuttavia, pur nei limiti del nostro contesto, questo lavoro propone un modello, confrontabile, di assetto clinico organizzativo per il trattamento dell'iperglicemia in particolari condizioni metaboliche, e può dare evidenza delle difficoltà che si incontrano nella implementazione delle raccomandazioni nella pratica clinica e di come sia difficile dare una misura dell'efficacia di iniziative per ridurre l'inerzia clinica.

La registrazione di alcuni dati di attività, pur nella complessità definita dalla richiesta di tracciati informativi previsti dalla normativa, attenta più all'aspetto finanziario che a quello professionale, può servire a diversificare il lavoro necessario per il miglioramento della qualità dell'assistenza e degli esiti di salute.

La riduzione del carico di visite necessarie per il follow-up del paziente tempestivamente stabilizzato evidenzia l'efficienza di un disegno assistenziale orientato a dare concretezza alle raccomandazioni in termini di obiettivi condivisi e risultati percepibili soprattutto dal paziente come risposta al suo impegno in un tempo definito.

La centralità del paziente e del suo bisogno di salute si declina nella risposta appropriata ai suoi bisogni per una partecipazione attiva alla gestione della sua condizione; ciò è realizzabile con una diabetologia organizzata per offrire attività/prestazioni coerenti con le evidenze e coniugati con le diversità delle persone.

La possibilità di tracciare i percorsi di cura e di identificare ruoli e responsabilità di prescrittori e erogatori di attività è importante per il futuro dell'assistenza diabetologica anche alla luce dei cambiamenti socio-politici, federalismo sanitario, e della necessità di definizione di parametri uniformi per il finanziamento dell'assistenza, come i costi standard, in base ai quali saranno distribuite le risorse professionali, strutturali e tecnologiche per la sanità.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus state-

ment from The American Diabetes Association and The European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, Vol.29: 1963-1972. 2006

2. Ryan E.A., Imes S., Wallace C.: Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, Vol 27: 1028-1032. 2004
3. Alvarsson M., Sundkvist G., Lager I. et al.: Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 26: 2231-2237, 2003
4. Li Y., Xu W., Liao Z. et al.: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*, 27: 2595-2602, 2004
5. Wajchenberg BL.: Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev.* 28: 187-218, 2007
6. Kilpatrick Ed., Robertson RP. Differentiation between glucose-induced desensitization of insulin secretion and beta-cell exhaustion in the HIT-T15 cell line. *Diabetes Care*, 47: 610-611, 1998
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352:854-865, 1998
8. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes, *The New England Journal of Medicine*, Volume 359:1577-1589, October 9, 2008, Number 15
9. Ozzello A. et al, Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico. Un ristoro per il pancreas? *Atti XVI Congresso Nazionale AMD*, Sorrento 2007
10. Ozzello A. et al, "Curare il sistema" per curare le persone con il diabete, *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, Marzo 2009, Volume 29, Numero 1
11. Inglese V. et al. *Atti XIV Congresso Nazionale AMD*. Catania 2003
12. Harn-Shen C., Tzu-En W., Tjin-Shing J. et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in Newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care*, 31: 1927-1932, 2008
13. Standl E., Schnell O.: Insulin as a first-line therapy in type 2 diabetes. Should the use of sulfonylureas be halted?. *Diabetes Care*, Vol 31: S136-S139, 2008



Il monitoraggio continuo della glicemia durante l'allattamento in donne con pregresso diabete gestazionale

A. Colatrella, M. Framarino dei Malatesta*, A. Napoli
angela.napoli@uniroma1.it

Dipartimento di Scienze Cliniche, Ospedale S. Andrea, 2^a Facoltà di Medicina e *Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, 1^a Facoltà di Medicina; Università 'Sapienza' di Roma

Parole chiave: diabete gestazionale, allattamento, monitoraggio continuo della glicemia
Key words: gestational diabetes, breastfeeding, continuous glucose monitoring

Il Giornale di AMD, 2010;13:36-38



Summary

Introduction. There are no data on glycemic variability during breastfeeding.

Aim. To evaluate daily glycemic profiles during breastfeeding in normoglycemic women but a recent gestational diabetes mellitus (GDM). **Patients and methods.** Studied group (pGDM-N): women with recent GDM and normotolerant at post-partum evaluation; as control group (N-N): women normotolerant both during pregnancy and post-partum. Our f-up protocol included main clinical and anthropometric data recording and a continuous glucose monitoring CGM. **Statistics:** Student t test, significance if $p < 0.05$. **Main results.** We included 18 women in pGDM-N group and 15 N-N women, matched for age (35.2 ± 4.1 vs 36.1 ± 3.5 yr, ns), follow up duration (11.8 ± 3.7 vs 12.1 ± 4.8 wk, ns) and CGM measurements (864.0 ± 220.1 vs 737.5 ± 144.4 n°/patient, ns) but not for BMI (respectively: 25.8 ± 4.2 vs 22.9 ± 1.6 kg/m², $p=0.03$). The differences were particularly visible during 'day-time' period: 99.8 ± 10.5 vs 89.0 ± 9.2 mg/dL, $p=0.005$; on the contrary, not significant difference between two groups for 'night-time': 93.0 ± 14.2 vs 84.8 ± 9.5 mg/dL, ns. **Conclusions.** During breastfeeding, normotolerant women with recent GDM had worse glycemic profiles than normotolerant women also in pregnancy.

Riassunto

Introduzione. Non ci sono dati sulla variabilità glicemica durante l'allattamento. **Scopo.** Valutare i profili glicemici delle 24 ore durante l'allattamento esclusivo di donne normotolleranti e recente diabete gestazionale (GDM). **Casistica e metodi.** Gruppo studiato (pGDM-N): donne con recente GDM e normale tolleranza glucidica al momento del follow-up; gruppo di controllo (N-N): donne con normotolleranza glucidica sia in gravidanza che al follow-up. Registrati i principali dati clinici e antropometrici ed eseguito il monitoraggio glicemico in continuo (CGM). **Statistica:** test t di Student, significatività se $p < 0.05$. **Risultati principali.** 18 donne pGDM-N e 15 N-N, appaiate per età (35.2 ± 4.0 vs 36.2 ± 3.4 anni, ns), durata del follow up (11.5 ± 3.8 vs 13.2 ± 5.3 settimane, ns) e del CGM (864.0 ± 220.1 vs 737.5 ± 144.4 n° di misurazioni/paziente, ns) ma non per BMI (rispettivamente: 26.1 ± 4.5 vs 23.0 ± 1.6 kg/m², $p=0.02$). Glicemie significativamente diverse durante il periodo 'diurno': 99.8 ± 10.5 vs 89.0 ± 9.2 mg/dL, $p=0.005$; nessuna differenza nel periodo notturno: 93.0 ± 14.2 vs 84.8 ± 9.5 mg/dL, ns. **Conclusioni.** Durante l'allattamento, donne normotolleranti ma con recente GDM hanno profili glicemici diurni più elevati di donne normotolleranti anche in gravidanza.

Introduzione: L'allattamento al seno è promosso da numerosi organismi della salute per il primo anno dopo il parto (in modo esclusivo nei primi sei mesi) per i suoi molteplici effetti a breve e lungo termine sia per la madre (in termini di riduzione del rischio di tumore della mammella e dell'ovaio) che per il figlio (riduzione delle infezioni, dell'obesità, delle malattie autoimmuni) (1,2).

In uno studio ormai datato, Kjos e al. (3) hanno mostrato nel follow up breve (a circa sei settimane), una significativa riduzione della prevalenza di diabete e in generale un miglioramento dell'omeostasi glucidica in donne con pregresso GDM che allattavano al seno rispetto a quelle che non allattavano. Tuttavia non è così chiaro se il rischio a lungo termine di diabete tipo 2 in questo gruppo di donne sia effettivamente ridotto (4). Recentemente profili della glicemia, registrati limitatamente alla due ore intorno alla poppata, non hanno mostrato variazioni significative a circa 5 mesi dal parto in 9 donne senza storia di diabete gestazionale (5).

Nuove tecnologie per il monitoraggio continuo della glicemia sono state sviluppate negli ultimi anni. Il si-

stema 'CGM' Gold MiniMed-Medtronic® (Continuous Glucose Monitoring), minimamente invasivo, esprime con buona accuratezza e precisione valori di glucosio interstiziale del tessuto sottocutaneo addominale, nel range di 40-400 mg/dL (6). I valori di glucosio ottenuti con il CGM correlano bene con le glicemie plasmatiche ottenute in laboratorio e con le glicemie capillari, in periodi di eu-, ipo- e iperglicemia (7). L'uso del CGM è stato validato nei soggetti diabetici di tipo 1, adulti e anche bambini (8,9), e anche durante la gravidanza di donne diabetiche (10).

Scopo: Valutare in donne normotolleranti ma con recente diabete gestazionale (GDM), che allattano esclusivamente al seno: i profili glicemici delle 24 ore; l'influenza sulla glicemia della poppata e di un pasto standard.

Materiali e metodi: Sono state valutate: 1) donne con recente diabete gestazionale (GDM) e normale tolleranza glucidica al momento del follow-up (**pGDM-N**); 2) donne senza recente GDM e normale tolleranza glucidica al momento del follow-up (**N-N**), come gruppo di controllo.

Criteri d'inclusione: almeno 6 settimane dal parto; allattamento al seno esclusivo definito da almeno 6 poppate al giorno e/o non più di 1 supplementazione al giorno di latte artificiale; documentata diagnosi o esclusione di GDM (OGTT 100 g-3h, tra 24-28a sett., criteri di Carpenter e Coustan) (11); normotolleranza al f. up (OGTT 75 g-2h per le pGDM, glicemia a digiuno per le normotolleranti in gravidanza; criteri ADA) (12). Criteri d'esclusione: allattamento contemporaneo di più di un bambino; uso di farmaci interferenti con i livelli di glucosio o il CGM (es corticosteroidi, anticoagulanti orali, estroprogestinici o solo progestinici).

Il nostro protocollo prevedeva la registrazione dei principali dati clinici e antropometrici e l'esecuzione di un monitoraggio continuo glicemico di 72 ore.

Per il monitoraggio glicemico è stato utilizzato il CGMS Gold della MiniMed-Medtronic®.

Un medico esperto (AC) ha inserito il CGM secondo le indicazioni della Casa produttrice, dando alla paziente le istruzioni necessarie al corretto uso dello strumento. Per le glicemie capillari (n° 4 die) necessarie alla calibrazione del CGM, è stato fornito ad ognuna lo stesso glucometro (Accu-chek Aviva Roche®) e le relative strisce reattive.

È stato richiesto di registrare sia sul diario cartaceo che direttamente nello strumento le attività principali (risveglio, sonno, pasti, attività fisica, allattamenti). Registrazione obbligatoria di 3 eventi: 1) evento 'poppata': una poppata lontana almeno un'ora dai pasti; 2) evento 'colazione': colazione standard con 200 mL di latte p.s + 4 fette biscottate, lontana almeno un'ora da un allattamento, al giorno 2 del CGMS; 3) evento 'colazione + poppata': colazione standard + allattamento insieme, al giorno 3 del CGM.

Sono state date informazioni dietetiche generali. Tutte le donne hanno dato il loro consenso scritto allo studio.

Statistica. Il test *t* di Student è stato usato per confrontare le medie o i valori longitudinali. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard DS. $p < 0.05$ è stata considerata significativa.

Risultati: Sono state studiate n° 18 donne pGDM-N e n° 15 N-N, risultate appaiate per età (35.3 ± 4.1 vs 36.1 ± 3.5 anni, ns), durata del follow up (11.8 ± 3.7 vs 12.1 ± 4.8 settimane, ns) e del monitoraggio glicemico (864.0 ± 220.1 vs 737.5 ± 144.4 n° di misurazioni/paziente, ns) ma non per il BMI (rispettivamente: 25.8 ± 4.2 vs 22.9 ± 1.6 kg/m², $p=0.03$), risultato più elevato in quelle con pregresso diabete gestazionale.

L'analisi dei dati del CGM è parziale. Al momento abbiamo potuto osservare che si sono registrati livelli glicemici significativamente più alti nel gruppo pGDM-N vs N-N per l'intero periodo di registrazione: 101.4 ± 14.2 vs 85.5 ± 8.7 mg/dl ($p=0.002$), incluse le seconde 24 ore (98.2 ± 13.7 vs 85.3 ± 8.9 mg/dl ($p=0.004$). Differenze particolarmente evidenti durante il periodo 'diurno' (per convenzione ore 7-23): 99.8 ± 10.5 vs 89.0 ± 9.2 mg/dL, $p=0.005$, mentre nessuna differenza nel periodo notturno (per convenzione ore 23-7): 93.0 ± 14.2 vs 84.8 ± 9.5 mg/dL, ns.

Risultati simili si sono ottenuti con le glicemie capillari usate per la calibrazione del GGM: pGDM-N 98.3 ± 10.8 vs N-N 87.7 ± 9.4 mg/dL, $p=0.006$.

Selezionando dalla registrazione l'evento 'poppata', non abbiamo riscontrato differenze per ciascun gruppo tra i valori medi pre e post-poppata (un'ora prima e un'ora dopo): pGDM-N pre 94.5 ± 16.1 vs post 93.4 ± 15.7 mg/dL, ns; N-N pre 80.4 ± 15.6 vs post 80.3 ± 13.5 mg/dL, ns. Significativa invece la differenza tra i due gruppi sia nel pre ($p=0.02$) che nel post-poppata ($p=0.01$).

Discussione e Conclusioni: Durante l'allattamento, donne non diabetiche ma con recente storia di diabete gestazionale hanno profili glicemici diurni più elevati di donne normotolleranti anche in gravidanza.

Se c'è un effetto benefico dell'allattamento al seno sull'omeostasi glucidica di queste donne ad alto rischio, tuttavia non sembra essere sufficiente a 'normalizzarla' quando la valutazione viene fatta con le nuove metodiche di monitoraggio.

Così come nelle N-N anche nelle ex GDM la poppata non sembra modificare i livelli di glicemia, pur rimanendo significative le differenze tra i due gruppi.

Valutazioni ulteriori verranno dall'analisi separata degli altri eventi.

C'è senza dubbio la necessità di una successiva valutazione a distanza di tempo e di un confronto con donne che non allattano.

BIBLIOGRAFIA

1. L Schack-Nielsen, KF Michaelsen. *Breast feeding and future health*. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 9: 289-296; 2006
2. American Dietetic Association. *Position of the American Dietetic Association: promotion of breastfeeding*. J. Am. Diet Assoc. 97: 662-666; 1997
3. Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR. *The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes*. Obstet. Gynecol. 82: 451-455; 1993
4. EP Gunderson. *Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy*. Diabetes Care 30 (suppl. 2): S161-S168; 2007
5. Bentley-Lewis R, Goldfine AB, Green DE, Seely EW. *Lactation after normal pregnancy is not associated with blood glucose fluctuations*. Diabetes Care 30: 2792-2793; 2007
6. Cheyne E, Kerr D. *Making 'sense' of diabetes: using a continuous glucose sensor in clinical practice*. Diabetes Metab Res Rev 18 (Suppl 1): S43-S48; 2002
7. Gross TM, Mastrototaro JJ. *Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system*. Diabetes Technol Ther 2: S19-S26; 2000
8. Melki V, Ayon F, Fernandez M, Hanaire-Broutin H. *Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 diabetes*. Diabetes Metab 32 (2): 123-129; 2006
9. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. *A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects*. Diabetes Care. 24: 2030-2034; 2001
10. Kerksen A, de Valk HW, Visser GH. *Validation of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) by the use of two CGMS simultaneously in pregnant women with type 1 diabetes mellitus*. Diabet Technol Ther 7: 699-706; 2005
11. Carpenter MW, Coustan DR. *Criteria for screening test for gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol 157:758-763, 1982
12. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, De Fronzo R, Kahn R et al. *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. Diabetes Care 26: 3160-3167; 2003



Lesioni cutanee, terapia insulinica e compenso metabolico

S. Gentile¹, F. Strollo²,
f.strollo@alice.it

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ila Università di Napoli;
2 U.O.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, INRCA-IRCCS, Roma

Parole chiave: Insulina, lesioni cutanee, compenso glicemico, invecchiamento, sesso, educazione

Key words: Insulin, skin lesions, glucose control, aging, gender, education

Il Giornale di AMD, 2010;13:39-41



Riassunto

Solo una piccola parte dei soggetti con diabete mellito raggiunge e mantiene nel tempo un buon controllo glico-metabolico: una delle cause di tale fenomeno è la variabilità dell'assorbimento di insulina dal tessuto sottocutaneo fra un pasto e l'altro. In una recente analisi osservazionale condotta su 180 soggetti con diabete mellito insulino-trattato abbiamo verificato i rapporti fra presenza di aree cutanee distrofiche e compenso glicemico ed in un piccolo studio di intervento su un sottogruppo di questi abbiamo analizzato la risposta a 10 U.I. di glulisina iniettata in un'area cutanea sana o distrofica in occasione di un pasto standard. Abbiamo così potuto rilevare un'elevata prevalenza di punture multiple, noduli distrofici e soffiusioni emorragiche, con massima espressione nei pazienti ultrasessantenni, di tipo 2 e di genere femminile ed un'associazione positiva fra valori elevati di HbA1c e presenza di lesioni multiple. Inoltre abbiamo constatato un ritardo di assorbimento dell'ormone e concentrazioni glicemiche più elevate quando l'insulina veniva iniettata in corrispondenza di aree distrofiche.

In presenza di pazienti ad elevata variabilità glicemica appare quindi fondamentale realizzare un'attenta ispezione della cute e soffermarsi con particolare insistenza su tale elemento in occasione delle sedute di educazione terapeutica strutturata.

Summary

Only few people with diabetes reach target glucose levels and keeps there over time due to a number of factors inclu-

ding variability in insulin absorption from subcutaneous tissue from meal to meal. In our recent observation study concerning 180 people with insulin-treated diabetes mellitus we analyzed the relationship between dystrophic skin areas and glucose control and in a parallel intervention study we randomly injected subcutaneously 10 I.U. glulisine into either normal or dystrophic areas before a standard meal. We found a high prevalence of multiple pricks, dystrophic nodules and bruising, especially in oversixty, type 2 and female subjects and a positive association between high HbA1c levels and multiple lesions. We also found a slower insulin absorption pattern and higher blood glucose levels in those who were injected insulin into dystrophic areas.

When dealing with people displaying wide glucose variability it is therefore mandatory to carefully inspect skin and stress this item during educational sessions.

Solo una piccola parte dei soggetti con diabete mellito raggiunge e mantiene nel tempo un buon controllo glico-metabolico (1): tale osservazione è diffusa e quasi accettata dalla comunità diabetologica italiana come se fosse una fatalità connaturata alla stessa essenza della malattia, ampiamente giustificabile con la proverbiale scarsa compliance alla terapia farmacologica e all'ottimizzazione dello stile di vita.

D'altra parte è osservazione comune come entrambi questi strumenti della cura richiedano un supporto psico-educazionale valido e continuativo da parte dell'équipe diabetologica, elemento purtroppo spesso carente (2) anche se universalmente riconosciuto indispensabile all'acquisizione da parte del paziente delle competenze necessarie alla realizzazione duratura di un'efficace auto-cura. Per gravi carenze educazionali, quindi, oltre del il 25% dei pazienti insulino-trattati modificano arbitrariamente il regime di cura evitando del tutto l'iniezione o modificandone la posologia senza valutare correttamente il rapporto insulina-carboidrati al momento del pasto o tener conto dell'insulino-sensibilità individuale (3). La pratica clinica insegna in ogni caso come alla variabilità glicemica dei nostri pazienti concorrano spesso fattori tanto prevedibili quanto sottovalutati nel quotidiano che condizionano assorbimento, farmacocinetica ed effetto biologico dell'in-

sulina. Fra questi figurano, ad es., l'uso di siringhe da insulina tarate a caratteri talmente piccoli da risultare di fatto illeggibili (evento tutt'altro che infrequente nonostante a sempre maggiore diffusione delle ben più pratiche penne "usa e getta"), la mancata attenzione al corretto intervallo tra somministrazione di insulina e pasto (4); la mancata o insufficiente miscelazione di insulina regolare e NPH negli ancora non rari casi di resistenza all'utilizzo degli analoghi (5), la scorretta conservazione di insulina in frigorifero (6) e l'utilizzazione di sedi di somministrazione non corretta (7).

Concentriamoci ora su quest'ultimo aspetto: una sede di iniezione può essere definita "non corretta" non solo perché esula, ad es., dalle caratteristiche aree consigliate da tutti i testi specialistici, ma anche perché corrisponde ad un'area distrofica determinata da reiterati errori nella tecnica di somministrazione. Ancora oggi tali errori non sono affatto rari, nonostante sottolineiamo ripetutamente che gli aghi di iniezione non devono mai essere riutilizzati per evitare che si creino bolle d'aria responsabili di un inevitabile sottodosaggio, che il lume sia parzialmente ostruito dall'insulina cristallizzata e soprattutto che la punta si deformi provocando microtraumi e lacerazione dei tessuti. Di fatto una gran parte dei pazienti ammette di sostituire l'ago solo quando avverte dolore, per motivazioni molto di rado inopportune nobili, quali il tentativo di contribuire in parte al risparmio di spesa sanitaria, e per lo più banali, quali la pigrizia o l'incapacità di organizzarsi opportunamente: il trauma provoca inevitabilmente una diapedesi eritrocitaria con più o meno evidenti manifestazioni microemorragiche e il rilascio di fattori di crescita che, unitamente all'insulina, inducono la formazione di noduli (aree di lipodistrofia). In tali zone la sensibilità dolorifica si attenua e quindi più volentieri il paziente inietta le dosi insuliniche successive: ne nasce un circolo vizioso per cui un errore genera ulteriori comportamenti inopportuni amplificando i danni.

Sul tema il nostro gruppo ha recentemente pubblicato un articolo su *Acta Diabetologica* (8) descrivendo quanto osservato in 180 pazienti insulino-trattati di età media 64 anni che avevano accettato sia di sottoporsi al dosaggio dell'HbA1c e all'automonitoraggio glicemico sia di riempire questionari standard sulle abitudini di conservazione del farmaco e di iniezione. I pazienti erano stati oggetto di un attento esame obiettivo cutaneo teso all'identificazione sistematica di eventuali aree di lesione su tutta la superficie corporea abitualmente utilizzata per le iniezioni perché distante da rami nervosi e vasi sanguigni di calibro significativo (i quattro quadranti dell'addome attorno all'ombelico, la regione deltoidea e tricipitale delle braccia, la regione anteriore e laterale delle cosce, i glutei e la regione sovraglutea) alla ricerca di soffiusioni emorragiche, segni di punture multiple o veri e propri noduli atrofici o ipertrofici, a loro volta accuratamente riportati e descritti un registro.

Abbiamo notato in questo modo un'elevata preva-



Figura 1.
Nodulo lipodistrofico addominale.

lenza di soggetti con lesioni cutanee, pari cioè al 63.0%, con massima espressione nei pazienti di tipo 2. Di fatto gli ultrasessantenni presentavano un rischio triplicato ($p < 0.01$) e il genere femminile raddoppiato ($p < 0.05$) in termini di lesioni, che, quando presenti nello stesso soggetto, erano rappresentate in primis da punture multiple, poi da noduli distrofici e infine da soffiusioni emorragiche. Valori elevati di HbA1c risultavano positivamente associati ($p < 0.01$) alla presenza di lesioni, specie se multiple, ma non all'errata conservazione del farmaco (in frigorifero anziché a temperatura ambiente) che pure mostrava una tendenza non significativa in tal senso.

Suffragati da tale constatazione, in un sottogruppo giovane abbiamo confrontato la risposta ad un pasto standard a 10 U s.c. dell'analogo rapido glulisina iniettata su un'area cutanea sana e, in sequenza temporale casuale, su un'area lipodistrofica (Fig. 1) per verificare se la presenza di una lesione cutanea interferisse con l'efficacia della terapia. Abbiamo documentato in tal modo un ritardo di mezzora dell'assorbimento e un'attenuazione del picco e della stessa area sotto la curva dell'insulina entro 150 minuti, associati a concentrazioni glicemiche maggiori in corrispondenza del picco insulinico e livelli più elevati dell'area sotto la curva della glicemia entro i primi 150 minuti ($p < 0.01$). Diretto corollario di quanto rilevato diventa l'estrema imprevedibilità della risposta glicemica in rapporto alla scelta ripetuta di aree cutanee distrofiche.

Chi fosse interessato troverà in bibliografia gli estremi del lavoro, ma a noi premeva soprattutto di sottolineare il messaggio pratico che emerge chiaramente dai dati: bastano errori molto banali di comportamento per vanificare gli sforzi di team diabetologici professionalmente ineccepibili, entusiasti e attenti che diano per scontata la buona pratica quotidiana da parte dei pazienti.

Dalla nostra osservazione emerge la forte relazione tra danno cutaneo, elevazione dei parametri glicemici e del conseguente rischio di complicanze macro- e micro-vascolari. Occorre quindi verificare di persona le

scelte operate dai soggetti con diabete in termini di siti di iniezione e non sottovalutare mai la necessità di ripetere continuamente messaggi educativi considerati fin troppo facili da acquisire: cambiare l'ago ad ogni somministrazione e ruotare i siti di iniezione non rappresenta un optional ma un cardine terapeutico in grado di contrastare la variabilità glicemica, uno dei fattori di aggravamento del quadro clinico attualmente più accreditato e temuto dalla comunità scientifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Quality indicators of care in Italy. AMD, Kino, Torino 2006
2. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Richini D.- GISED. Organizzazione dell'attività educativa nei Centri di diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. XV Congresso Nazionale AMD, Genova 2005, Contributi Scientifici, MEDIA, vol. 5,(Suppl.), p. 30, 2005
3. Nicolucci A. Relazione III Convegno del Centro Studi e Ricerche AMD, Ancona, 12-14 ottobre 2006.
4. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 31: 7-13, 2005
5. Guerci B, Suavenet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab* 31: 4S 7-4S 24, 2005
6. Young RJ, Steel MJ, Frier BM, Duncan LJ. Insulin injection sites in diabetes: a neglected area? *BMJ* 283; 349, 1981
7. Hambridge K. The management of lipodystrophy in diabetes care. *Br J Nurs* 16; 520-4, 2007.
8. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallo V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Jan 21 [Epub ahead of print] - DOI 10.1007/s00592-009-0172-x.



Subito News

Cari lettori,

Inizia da questo numero una nuova rubrica "SUBITO! news" dedicata a studi clinici, review, consensus e metanalisi che supportano il messaggio del Grande Progetto della Diabetologia Italiana "SUBITO!", vale a dire il controllo precoce e ottimale della glicemia, della pressione arteriosa, dei lipidi e degli altri fattori di rischio cardiovascolari.

Il controllo precoce e il raggiungimento dei target terapeutici sono una vera e propria *assicurazione sulla vita futura* delle persone con Diabete. Questi obiettivi vanno perseguiti e mantenuti nel tempo vincendo l'inerzia terapeutica e scegliendo le strategie migliori per ottenerli.

In collaborazione con Maria Franca Mulas (Oristano), Nino Di Benedetto (Messina), Clemente Genaro (Napoli), presenteremo in ogni numero di questo Giornale una breve sintesi delle pubblicazioni recenti selezionate dalle principali riviste scientifiche di riferimento per i diabetologi, rispondenti alla filosofia di SUBITO!

Questa nuova Rubrica si affianca all'invio delle "Subito News", brevi comunicazioni inviate per mail a tutti i Soci AMD con periodicità bimestrale, che è appena iniziata.

Buona lettura

Valeria Manicardi

Dipartimento di Medicina
Ospedale di Montecchio, AUS Reggio Emilia

Spunti di riflessione per uno screening efficace e una prevenzione da fare "SUBITO"

A cura di Maria Franca Mulas
UO Diabetologia e malattie Metaboliche
Ospedale San Martino, Oristano



Una ricerca del gruppo di Richard Kahn pubblicata online www.thelancet.com sul The Lancet del 30 marzo 2010, mostra che nella popolazione degli Stati Uniti, lo screening per il diabete tipo 2 risulta economicamente efficace quando è iniziato tra i 30 e i 45 anni e ripetuto ogni 3-5 anni. Nonostante il grande impatto economico della malattia diabetica e la peculiarità di un lungo periodo asintomatico prima della diagnosi, non sono disponibili attualmente studi clinici che abbiano valutato i potenziali benefici di uno screening a varie età della vita e a differenti intervalli di tempo, con lo scopo di individuare precocemente nuovi casi di diabete tipo 2.

Khan e collaboratori, utilizzando un modello matematico integrato e dati clinici di un campione di popolazione rappresentativo degli USA, hanno creato un database campione di 325.000 persone non affette da diabete di età compresa tra 30 e 45 anni senza diabete.

Sono stati calcolati gli effetti di ogni strategia di screening per valutare l'incidenza di diabete, infarto miocardico, ictus e complicanze microvascolari, oltre alla qualità della vita, costi generali e costo aggiustato per qualità di vita/anno QALY. Il modello di "Archimede" utilizzato da Richard Kahn, David Eddy autore di un recente articolo nel [Wired magazine](http://www.wired.com/magazine/2009/11/ff_ar): http://www.wired.com/magazine/2009/11/ff_ar

chimede e collaboratori è un sofisticato modello di simulazione che, attraverso una integrazione di metodi avanzati di matematica e informatica con dati specifici di popolazione, si avvale di algoritmi che identificano modelli di simulazione dei reali processi fisiologici e patologici quali il diabete e le sue complicanze. Il modello matematico è stato utilizzato per confrontare 8 strategie di screening per il diabete tipo 2, rispetto al controllo.

Risultati. Dai risultati dello studio emerge che tutte le 8 strategie di screening adottate hanno ridotto il tempo che trascorre prima della diagnosi di diabete rispetto alla comparsa dei sintomi.

Dopo 50 anni di follow-up le strategie di screening adottate hanno ridotto il numero simulato di infarti del miocardio, prevenzioni di 3-9 eventi per 1000 persone screenate, di complicanze micro vascolari e di morte. Nessun effetto è stato riscontrato per quanto riguarda il numero di eventi di stroke. Tutte le strategie sono associate con una riduzione dei casi di cecità e di amputazione, mentre non si registra alcun effetto sulle complicanze renali. Gli alti costi per QALY che hanno caratterizzato 5 delle strategie adottate si sono ridotti quando lo screening è stato associato a quello per l'ipertensione e per i lipidi. I costi sono risultati molto elevati sia per lo screening iniziato a 45 anni di età con ripetizione annuale, che per lo screening iniziato a 60 anni di età e ripetuto ogni 3 anni, raggiungendo il costo più elevato quando se a 30 anni di età e ripetuto ogni 6 mesi.

Ogni strategia di screening adottata ha determinato una diagnosi più precoce mediamente oscillante tra 1,8 anni a partire da 60 anni, ogni 3 anni e 7,8 anni. La maggiore frequenza dello screening non migliora gli esiti a lungo termine.

Sulla base dei risultati gli autori concludono con la raccomandazione di iniziare lo screening tra i 30 e i 45 anni e di ripeterlo ogni 3-5 anni. Il costo per QALY potrebbe essere ridotto se lo screening per il diabete viene combinato

con quello per altre patologie come ipertensione arteriosa e test per lipidi.

Conclusioni. Gli autori ammettono che per confermare i risultati è necessario un trial clinico ma riconoscono la difficoltà di realizzazione concreta anche per le difficoltà di realizzare un follow-up di 50 anni in una coorte di 325.000 persone ed il fondato rischio di non evidenziare alcuna differenza tra differenti strategie. Pertanto il solo modo di analizzare gli effetti della sequenza di screening per il diabete tipo 2 rimane il modello matematico. In un commento pubblicato su The Lancet il 17 aprile 2010, il dott Guy Rutten dell' University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences Primary Care, Utrecht Netherlands,

puntualizza che i risultati dello studio descritto nel lavoro di Kahn et al su una popolazione degli Stati Uniti, sono difficilmente applicabili alle popolazioni europee o asiatiche, considerate le differenti origini etniche e la diversa organizzazione del Sistema Sanitario e sottolinea come "Ulteriori analisi di popolazione o di sistemi sanitari diversi da quello americano potrebbero essere utili per un applicazione del modello di Archimede nella costruzione di linee guida per la prevenzione del diabete anche in altre popolazioni" Bibliografia Eddy

Messaggio chiave. Attivare uno screening del diabete tra la popolazione normale è utile, è cost-effective, può ridurre le complicanze micro, macrovascolari e la mortalità.

La Metformina? Meglio SUBITO!

A cura di Valeria Manicardi
Dipartimento di Medicina Ospedale
di Montecchio, AUS Reggio Emilia



Messaggio chiave: La Metformina
nel Diabete di Tipo2 : meglio SUBITO!

Lo studio pubblicato su *Diabetes Care* il 33 marzo 2010 a cura di Gregory A. Nichols, Portland, Oregon, "Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice" affronta il tema della secondary failure alla Metformina, utilizzata come primo farmaco nel Diabete Tipo 2 in una vasta popolazione del mondo reale. Obiettivo dello studio è valutare la "durability" della risposta alla metformina in monoterapia all'inizio della storia di malattia in una vasta popolazione non selezionata e di individuare i fattori che ne condizionano eventualmente la secondary failure.

Con un disegno di coorte osservazionale, sono stati identificati 3388 Diabetici Tipo 2 che hanno iniziato la Metformina in monoterapia come primo farmaco tra il gennaio 2004 e il dicembre 2006; da questo campione sono stati selezionati coloro che hanno avuto una risposta ottimale, cioè HbA1c < a 7%, mentre sono stati eliminati coloro che non hanno raggiunto il goal standard di HbA1c. Le variabili prese in considerazione sono state età e durata del diabete all'inizio del trattamento con Metformina, HbA1c, BMi, l'assetto lipidico, valori pressori e filtrato glomerulare all'inizio del trattamento con Metformina.

La secondary failure alla metformina è stata definita come:
1 - aggiunta (o sostituzione) di un altro ipoglicemizzante orale o

2 - un valore confermato di HbA1c =>a 7,5%.

Dei 1799 diabetici tipo 2 entrati nello studio il 42% (n° 748 pazienti) sono andati incontro a secondary failure tra il 2° e il 5° anno di follow-up, con una frequenza del 17% per anno, mentre 1051 pazienti non hanno avuto failure. L'analisi della durata della efficacia della metformina è stata calcolata misurando il tempo dal primo valore di HbA1c < a 7%, fino alla failure valutata a fine osservazione. Il modello di regressione logistica è stato applicato alle variabili in esame simultaneamente, per valutarne il con-

tributo indipendente alla failure. L'età più giovane (57,7 vs 59,2 anni), ma la durata di malattia più lunga (26,5 vs 21,4 mesi) e l'HbA1c più elevata (8,2 vs 7,9%) caratterizzano il gruppo andato incontro a secondary failure alla metformina, in media dopo 16,9 mesi di trattamento. Il gruppo che non è andato in failure è stato seguito per 27,6 mesi. Dei 748 pazienti in failure il 70% ha avuto valori di HbA1c > a 7,5% e il 30% ha aggiunto un secondo farmaco.

C'è una grande variabilità nel tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio della terapia con Metformina: nel 40% dei pazienti la Metformina è stata iniziata entro 3 mesi dalla diagnosi, ma nel 25% dei pazienti è stata iniziata dopo 36 mesi e oltre.

Così come c'è una grande variabilità di valori di HbA1c all'inizio della terapia con Metformina: il 27% dei pazienti ha iniziato la Metformina con valori di HbA1c < a 7%, mentre il 23% l'ha iniziata con valori => a 9%

I risultati più interessanti sono:

1. La secondary failure è stata significativamente meno frequente nel gruppo che ha iniziato la metformina precocemente (< 3 mesi) (p<0,001)
2. La secondary failure è stata significativamente più lenta nei soggetti che hanno iniziato la Metformina con HbA1c più bassa (<7%) (p<0,001)
3. L'analisi multivariata identifica 3 variabili indipendenti (su 20 prese in esame) come predittive di secondary failure alla metformina: l'età più giovane, la maggiore durata di malattia e l'HbA1c più elevata all'inizio del trattamento.
4. Confrontati con il gruppo che ha iniziato la Metformina entro 3 mesi dalla diagnosi, chi l'ha iniziata tra il 4° e l'11° mese ha un OR di 1,56 e chi l'ha iniziata dopo 36 mesi e oltre ha un OR di 2,2. In altre parole i Diabetici tipo 2 che hanno iniziato Metformina in monoterapia entro 3 mesi dalla diagnosi sono andati incontro a failure nel 12,2 % ogni anno, vs il 17,8 e il 21,9 % all'anno dei due gruppi che hanno iniziato il trattamento più tardi.
5. Analogamente, il gruppo di pazienti che ha iniziato la metformina con valori di HbA1c < 7% ha avuto una failure del 12,3% all'anno, contro il 17,8 e il 19,4% dei gruppi con HbA1c più alta all'inizio della terapia (8-8,9%; =>9%)

Conclusioni. Lo studio osservazionale, condotto in una popolazione non selezionata di Diabetici Tipo 2, dimostra che chi inizia il trattamento con metformina in monoterapia entro tre mesi dalla diagnosi ottiene una significativa

riduzione della failure al farmaco, supportando l'ipotesi che l'assunzione precoce della metformina sia in grado di preservare la β -cellula; e inoltre suffraga l'indicazione dell'algoritmo ADA/EASD di iniziare la Metformina SUBITO alla diagnosi, insieme alle modifiche allo stile di vita. La frequenza di failure del 17% all'anno è significativamente più elevata del 4% rilevato nello studio ADOPT. Pur con alcune differenze tra gli studi, questo dato conferma che la failure alla metformina è più precoce e consistente nel mondo reale rispetto a quello dei Trial, ma anche questo dato non è una novità.

L'inizio precoce della terapia, associato a valori ottimali di HbA1c (<7%) garantisce la "durability" della metformina, mantiene infatti più a lungo un buon controllo glicemico, e questo può preconstituire un effetto benefico sulle complicanze micro e macro vascolari future (come dimostrato dallo studio osservazionale seguito all'UKPDS.)

Il dato speculare che si può trarre dallo studio è che dei 3388 pazienti che hanno iniziato la Metformina in monoterapia come primo farmaco del Diabete Tipo 2, solo un terzo (1051) ha ottenuto e mantenuto valori ottimali di HbA1c nel corso dei 5 anni dello studio: da cui si evince l'importanza di selezionare correttamente e precocemente i pazienti da trattare, e di vincere l'inerzia terapeutica non appena il compenso ottimale è perso.

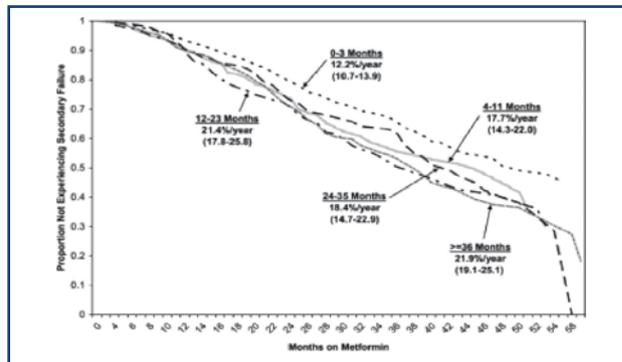


Figura 1.

Curve di Kaplan-Meier della secondary failure a metformina in monoterapia ripartite per categorie di durata del diabete, per età e HbA1c ad inizio trattamento e per percentuale/anno di secondary failure (IC 95%).

BIBLIOGRAFIA

1. J.B.Brown,C.Conner,G.A.Nichols, Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice. *Diabetes Care* 33:501-506,2010.





 **NOVARTIS**
Soluzioni in diabetologia

L'ultima versione approvata della scheda tecnica è disponibile sul sito: www.professionistisalute.it

Novartis Farma S.p.A. - Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 ORIGGIO (VA) - Tel.(02)9654.1 - Fax (02)96542910 - www.novartis.it

Deposito presso AIFA in data 22.06.2010