

Alla mia famiglia, che mi ha sempre sostenuta ed appoggiata in ogni mia scelta.

A mio nonno Mariano, che nonostante non sia qui fisicamente, lo sento al mio fianco e so di averlo reso fiero di me.

Alle mie amiche, Ilaria, Martina, Gaia, Elisa e Giulia, che sono sempre in grado di strapparmi un sorriso.

Alle mie compagne e future colleghe, Camilla, Roxana e Alessia, che hanno condiviso con me ogni momento di questo percorso, rendendolo speciale.

A Luca, che mi ha supportata e sopportata nei momenti più difficili, standomi sempre accanto e aiutandomi a superare le mie ansie e insicurezze, credendo in me prima ancora che lo facessi io.

SOMMARIO

SOMMARIO.....	2
1. IL DIABETE MELLITO.....	3
1.1 Classificazione del diabete mellito.....	3
1.2 Epidemiologia del diabete mellito.....	9
1.3 Patogenesi del diabete mellito.....	12
1.4 Diagnosi del diabete mellito.....	14
1.5 Complicanze del diabete mellito.....	15
2. IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2.....	20
2.1 Trattamento nutrizionale nel diabete mellito di tipo 2.....	20
2.2 Il bilancio idrico.....	23
2.3 Trattamento farmacologico con SGLT2 inibitori.....	31
2.4 Il ruolo del dietista nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.....	32
3. STUDIO SPERIMENTALE.....	36
3.1 Razionale dello studio.....	36
3.2 Obiettivi dello studio.....	36
3.3 Disegno dello studio.....	37
3.4 Criteri di inclusione.....	37
3.5 Criteri di esclusione.....	37
3.6 Pazienti, metodi e sorgenti di dati.....	37
3.7 Analisi statistica.....	45
3.8 Risultati ottenuti.....	46
DISCUSSIONE.....	82
CONCLUSIONI.....	84
BIBLIOGRAFIA.....	85

1.

IL DIABETE MELLITO

1.1 Classificazione del diabete mellito

Il diabete mellito (DM) è una malattia cronica metabolica caratterizzata da iperglicemia derivante da difetti della secrezione e/o dell'azione dell'insulina. L'iperglicemia cronica tipica del DM determina nel tempo disfunzioni e insufficienza di diversi organi, tra cui retinopatia, nefropatia, neuropatia e danni a livello cardiovascolare. A livello patogenetico, diversi sono i processi coinvolti nello sviluppo di questa malattia. Tra questi da ricordare la distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche con conseguente carenza di insulina ed anomalie che provocano resistenza all'azione dell'insulina. Compromissione della secrezione e difetti nell'azione dell'insulina spesso coesistono nello stesso paziente, tanto da rendere difficile l'identificazione del meccanismo patogenetico principale. Il DM è una malattia subdola in quanto l'iperglicemia non dà alcun segno né sintomo nelle fasi iniziali. Non di rado i primi segni/sintomi del diabete compaiono quando la malattia è già in uno stadio avanzato. Solo gli esami di laboratorio possono fornire una diagnosi esatta di diabete, ci sono però alcuni campanelli d'allarme che dovrebbero farne sospettare la presenza quali: affaticamento, polidipsia, poliuria, aumento dell'appetito, pelle secca, calo ponderale, astenia, visione offuscata, glicosuria e chetonuria. La stragrande maggioranza dei casi di diabete rientra in due ampie categorie eziopatogenetiche: il diabete mellito tipo 1 (DM1) e il diabete mellito tipo 2 (DM2).

Nel caso del DM1, si tratta di una malattia autoimmune che porta alla distruzione delle cellule beta pancreatiche e di conseguenza ad una carenza assoluta di insulina. Gli individui a maggior rischio di sviluppare questo tipo di diabete possono spesso essere identificati mediante prelievo ematochimico, con la ricerca di anticorpi specifici indici di un processo autoimmune.

Nell'altra categoria, molto più diffusa, il DM2, la causa è una combinazione di resistenza insulinica, più precoce, e da una inadeguata secrezione insulinica, più tardiva.

In quest'ultima categoria, un grado di iperglicemia sufficiente a causare cambiamenti patologici e funzionali in vari tessuti bersaglio, ma senza sintomi clinici, può essere presente per un lungo periodo di tempo prima che venga posta diagnosi di diabete. Il grado di iperglicemia (se presente) può cambiare nel tempo, a seconda dell'estensione del processo patologico sottostante. Può essere presente un processo patologico, ma potrebbe non essere progredito abbastanza da causare iperglicemia.

Lo stesso processo patologico può causare un'alterata glicemia a digiuno (Impaired fasting glucose o IFG) e / o una ridotta tolleranza al glucosio (Impaired Glucose Tolerance o IGT) senza soddisfare i criteri per la diagnosi di DM. In alcuni soggetti con diabete, è possibile ottenere un controllo glicemico adeguato in primis con un cambiamento del proprio stile di vita (calo ponderale, attività fisica e alimentazione adeguata) e in caso di mancata risposta, con terapia farmacologica. Oltre ad essere spesso tardiva, la diagnosi eziologica è complessa e risulta spesso difficile inquadrare i pazienti all'interno delle specifiche categorie eziologiche (DM1, diabete idiopatico, DM2, difetti della β cellula, difetti genetici, malattie pancreatiche, endocrinopatie, diabete iatrogeno, infezioni, forme non comuni immuno-mediate, diabete gestazionale e altre sindromi genetiche)¹.

Diabete mellito di tipo 1

Il DM1, definito anche immuno-mediato, si manifesta solo nel 5-10% dei soggetti affetti. È una malattia che coinvolge il sistema immunitario, più frequentemente ad esordio giovanile, con conseguente distruzione cellulo-mediata delle cellule β del pancreas. I marcatori della distruzione immunitaria della cellula β includono autoanticorpi contro le cellule insulari, autoanticorpi contro l'insulina, autoanticorpi contro GAD (GAD65) e autoanticorpi contro la tirosina fosfatasi IA-2 e IA-2 β (marcatori ricercati per porre diagnosi). Inoltre, la malattia ha forti associazioni HLA, con collegamento ai geni DQA e DQB, ed è influenzata dai geni DRB. Questi alleli HLA-DR/DQ possono essere predisponenti o protettivi. Il tasso di distruzione delle cellule beta pancreatiche è variabile da soggetto a soggetto, con tendenza ad essere rapido principalmente nei neonati e nei bambini e più lento negli adulti.

Anche per quanto riguarda la manifestazione, si ha una variabilità individuale. Durante l'infanzia o l'età adolescenziale, può esordire con chetoacidosi alla prima manifestazione. I pazienti affetti, specie quando l'esordio è tardivo, possono mantenere una buona funzione beta cellulare residua sufficiente a prevenire il fenomeno anche per diversi anni.

La distruzione autoimmune delle cellule beta ha molteplici predisposizioni genetiche ed è anche correlata a fattori ambientali ancora poco definiti. Sebbene i pazienti siano raramente obesi quando presentano questo tipo di diabete, la presenza di obesità non è incompatibile con la diagnosi. Questi pazienti sono anche soggetti ad altri disturbi autoimmuni come il morbo di Graves, la tiroidite di Hashimoto, il morbo di Addison, la vitiligine, lo sprue celiaco, l'epatite autoimmune, la miastenia grave e l'anemia perniciosa.

Diabete idiopatico

Alcune forme di DM1 non hanno eziologie note. Alcuni di questi pazienti hanno insulinopenia permanente e sono inclini alla chetoacidosi, ma non hanno evidenza di autoimmunità. È una forma molto rara e si manifesta prevalentemente nei soggetti di etnia africana o asiatica. Gli individui con questa forma di diabete soffrono di chetoacidosi episodica e mostrano vari gradi di carenza di insulina tra gli episodi. Questa forma di diabete è fortemente ereditata, manca di prove immunologiche per l'autoimmunità delle cellule beta e non è associata all'HLA.

Diabete mellito di tipo 2

Il DM2, è in assoluto la forma di diabete più diffusa, tanto da rappresentare circa il 90-95% dei casi ed è più frequente in età adulta. Numerose osservazioni mostrano quanto la componente genetica incida sul DM2. Nei gemelli monozigoti la concordanza di DM2 è del 70%, 20-30% nei dizigotici. Nella popolazione generale, il rischio di sviluppare la malattia è di circa il 10% ma tale percentuale arriva al 40% in presenza di un genitore affetto o al 70% se lo sono entrambi. Gli individui che soffrono di DM2 hanno una resistenza insulinica in assenza però di danno autoimmune alle cellule beta pancreatiche. L'obesità è considerata il più importante fattore di rischio in quanto predispone e causa insulino-resistenza. Il tessuto adiposo viscerale è considerato un organo endocrino a tutti gli effetti grazie alla produzione di diversi ormoni deputati alla regolazione del metabolismo di fegato, muscolo, SNC, endotelio e sistema immunitario. Gli ormoni prodotti dal tessuto adiposo (adiponectina, leptina, resistina) regolano anche fattori implicati nei processi flogistici (interleuchine e TNF α) contribuendo all'equilibrio dell'organismo ed intervenendo in diverse tappe dello sviluppo della patologia. La tendenza alla chetoacidosi è nettamente inferiore rispetto al DM1; in questi rari casi, si manifesta in associazione ad una forte situazione di stress dovuto ad un'altra condizione come un'infezione. Come detto in precedenza, il diabete raramente si manifesta clinicamente nelle fasi iniziali, pertanto, spesso viene diagnosticato in uno stato avanzato.

Poiché i valori di insulina sono normali o addirittura aumentati, ci si aspetta che all'aumentare dei livelli di glicemia, ci sia una conseguente produzione di insulina da parte del pancreas. La secrezione risulta però difettosa o insufficiente a compensare la resistenza insulinica. Un corretto stile di vita con calo ponderale e alimentazione bilanciata ed equilibrata permette di ridurre la resistenza dei tessuti ma raramente si può tornare alla normalità. Il rischio di sviluppare questa forma di diabete aumenta con l'età, l'obesità e la mancanza di attività fisica. Si verifica più frequentemente nelle donne con precedente diabete gestazionale (GDM) e negli individui con ipertensione o dislipidemia e la sua frequenza varia in diversi sottogruppi razziali/etnici.

Altri tipi di diabete:

Difetti genetici della β -cellula

Diverse forme di diabete sono associate a difetti monogenetici nella funzione delle cellule beta. Identificato come "MODY" (Maturity Onset Diabetes of the Young), si tratta di un diabete ad ereditarietà autosomica-dominante, simile a quello non insulino-dipendente (DM2) che si caratterizza per l'insorgenza in giovane età (generalmente al di sotto dei 25 anni), buon controllo metabolico in assenza di terapia insulinica per oltre due anni dall'esordio e diabete rintracciabile nell'albero genealogico nell'arco di tre generazioni. Il MODY è una forma di diabete relativamente rara, tanto da rappresentare solo l'1-2% dei casi di diabete (in Italia, si stimano 100-150.000 casi). Attualmente sono stati descritti 14 difetti genetici diversi responsabili dell'alterazione della funzionalità della cellula beta pancreatica. Nella maggior parte dei casi, i geni implicati codificano per fattori di trascrizione espressi nella cellula beta.

Difetti genetici nell'azione dell'insulina

Il DM può essere dovuto anche a cause insolite che derivano da anomalie nel funzionamento dell'insulina dovute a mutazioni genetiche. Le anomalie possono colpire il recettore dell'insulina e provocare o iperglicemia o iperinsulinemia con conseguente insulino-resistenza. Diversi studi su pazienti con DM2 hanno evidenziato come solo in casi sporadici (1-3%) sia possibile individuare la mutazione responsabile.

Malattie del pancreas esocrino

Qualsiasi processo che danneggia diffusamente il pancreas può portare all'insorgenza del diabete. Tra questi ricordiamo pancreatite, traumi, infezioni, pancreatectomia, carcinoma pancreatico ed in alcuni casi anche malattie come la fibrosi cistica e l'emocromatosi.

Endocrinopatie

Diversi ormoni (GH, cortisolo, glucagone, epinefrina), antagonizzano l'azione dell'insulina. Quantità eccessive di questi ormoni (presenti in condizioni patologiche quali Acromegalia, sindrome di Cushing, Glucagonoma, Feocromocitoma, rispettivamente) possono portare all'insorgenza del diabete. Ciò si verifica generalmente in soggetti con difetti preesistenti nella secrezione di insulina e l'iperglicemia generalmente si risolve dopo la guarigione dalla malattia.

Diabete iatrogeno

Molti farmaci possono interferire con la normale secrezione insulinica ed alterare il metabolismo del glucosio. L'azione del farmaco non è diretta ma predispone alla malattia in soggetti che presentano già resistenza insulinica. Anche se accade raramente, alcune tossine come Vacor (veleno per topi) e Pentamidina per via endovenosa possono distruggere in modo permanente le cellule beta pancreatiche e predisporre alla malattia. Da ricordare anche terapie che prevedono la somministrazione di glucocorticoidi (sicuramente uno dei farmaci più frequentemente utilizzato) o acido nicotinico o α -interferone; in quest'ultimo, si è osservato uno sviluppo di anticorpi contro le cellule insulari con conseguente grave carenza insulinica o addirittura, sviluppo del diabete.

Infezioni

Alcuni virus sono stati associati alla distruzione delle cellule beta. Il diabete si verifica nei pazienti con rosolia congenita, sebbene la maggior parte di questi pazienti abbia HLA e marcatori immunitari caratteristici del DM1. Inoltre, il coxsackievirus B, il citomegalovirus, l'adenovirus e la parotite sono stati implicati nell'indurre alcuni casi della malattia.

Forme non comuni di diabete immuno-mediato

In questa categoria, ci sono due condizioni note ed è probabile che si verifichino altre. La "Sindrome dell'uomo rigido" (SPR) è una malattia autoimmune del sistema nervoso centrale caratterizzata da rigidità dei muscoli assiali con spasmi dolorosi. I pazienti di solito hanno titoli elevati degli autoanticorpi GAD e circa un terzo di questi tende a sviluppare il diabete. Gli anticorpi anti-recettore dell'insulina possono causare il diabete legandosi al recettore dell'insulina, bloccando così il legame dell'insulina al suo recettore nei tessuti bersaglio. Tuttavia, in alcuni casi, questi anticorpi possono agire come agonisti dell'insulina dopo il legame al recettore e possono quindi causare ipoglicemia.

Gli anticorpi anti-recettore dell'insulina si trovano occasionalmente in pazienti con LES (Lupus Eritematoso Sistemico) e altre malattie autoimmuni. Come in altri stati di estrema resistenza all'insulina, i pazienti con anticorpi anti-recettore dell'insulina spesso hanno Acanthosis Nigricans. In passato, questa sindrome veniva definita resistenza all'insulina di tipo B.

Altre sindromi genetiche a volte associate al diabete

Pazienti affetti da sindromi genetiche quali sindrome di Down, sindrome di Klinefelter e sindrome di Turner sono maggiormente predisposti a sviluppare diabete nel corso della vita. Anche la sindrome di Wolfram, malattia autosomica recessiva, si caratterizza per diabete e carenza di insulina dovuta ad assenza di cellule beta all'autopsia.

Diabete gestazionale

Il diabete mellito gestazionale (GDM) consiste in un'alterazione metabolica causata da un'incapacità delle cellule beta di sopperire all'insulino-resistenza indotta dagli ormoni dell'unità feto placentare. Il GDM può essere pregravidico quindi già presente prima dell'inizio della gestazione oppure può insorgere in corso di gravidanza, solitamente nel secondo/terzo trimestre, con tendenza a regredire dopo il parto e a ripresentarsi a distanza di tempo, con le caratteristiche tipiche del DM2. È l'alterazione metabolica più comune in gravidanza ed espone a un elevato rischio materno fetale se non correttamente diagnosticata e trattata. Per tale motivo le linee guida raccomandano di porre particolare attenzione allo screening che dovrebbe essere eseguito tra la 24-28 settimana di gestazione, da anticipare in presenza di fattori di rischio. Le complicanze a cui possono andare incontro madre e figlio sono:

- macrosomia fetale;
- trauma ostetrico alla nascita sia per il neonato che per la madre;
- necessità di induzione del travaglio o parto cesareo;
- alterazioni metaboliche, distress respiratorio, ecc. nel neonato;
- ipoglicemia fetale;
- morte perinatale;
- obesità e/o aumentato rischio di sviluppo di DM2 nel bambino e nella madre.

1.2 Epidemiologia del diabete mellito

Il DM è attualmente una vera e propria emergenza sanitaria a causa dell'elevata prevalenza. Secondo le stime attuali, in tutto il mondo si contano circa 415 milioni di soggetti affetti da diabete, numero destinato a salire ed aumentare a 642 milioni tra meno di 20 anni. La dimensione del problema, la diffusione in tutte le fasce d'età, la numerosità e la gravità delle complicanze associate, fanno del diabete uno dei maggiori problemi sanitari a livello globale⁴.

Prevalenza del diabete mellito

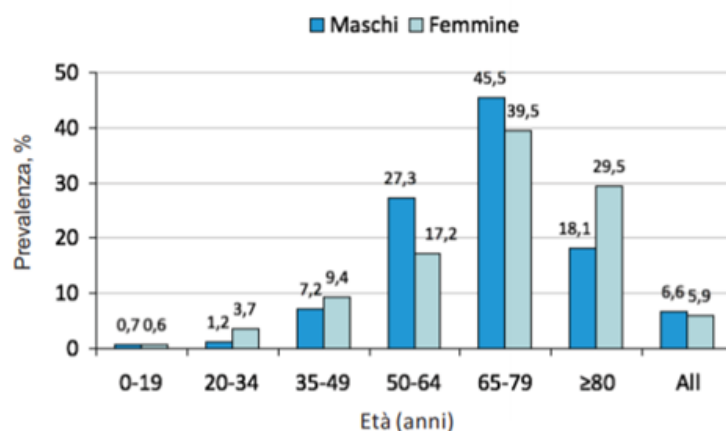
Secondo i dati ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), negli anni '80 la prevalenza del diabete noto era pari al 2,5%. Nel 2015, i dati riportati indicano un valore del 5,4 %, pari a 3 milioni di persone. Nel giro di trent'anni, il numero dei pazienti affetti da diabete è triplicato, e si pensa che ciò sia dovuto specialmente all'anticipazione delle diagnosi e all'aumentata sopravvivenza dei malati, oltre all'aumentata aspettativa di vita e quindi ad un maggior numero di persone anziane. Di pari passo con l'aumento della prevalenza, la mortalità per diabete si è ridotta di oltre il 20% in tutte le classi di età, grazie ad un miglioramento dei trattamenti terapeutici. Inoltre, confrontando le generazioni, nelle coorti di nascita più recenti la quota di diabetici aumenta più precocemente che nelle generazioni precedenti, a conferma anche di una progressiva anticipazione dell'età in cui si diagnostica la malattia. Un'altra rilevante fonte di informazioni sulla malattia diabetica è costituita dall'Osservatorio ARNO, relativa ad un campione complessivo della popolazione di quasi 10 milioni di soggetti afferenti a 32 ASL sparse sul territorio nazionale. I dati del 2015 dimostrano, sulla base di varie fonti informative (dati di consumo di farmaci, registro delle esenzioni per patologia e schede di dimissione ospedaliera), che il tasso di prevalenza totale del diabete è pari al 6.2%, quasi un punto percentuale in più rispetto ai dati ISTAT (Figura 1).

Figura 1. Andamento della prevalenza del diabete in Italia nel corso degli anni 2001-2014 secondo i dati ISTAT.



Dallo stesso registro ARNO è altresì emersa una differenza di genere nella prevalenza del diabete che risulta pari al 6.6% negli uomini e al 5.9% nelle donne, già emersa a partire dal 2000 e rimasta inalterata nel corso del tempo. Anche nell'ambito del sistema di sorveglianza PASSI, il diabete risulta più diffuso tra gli uomini (4,9% vs. 3,7% nelle donne). Tale differenza era stata già osservata in uno studio condotto nella regione Veneto fra il 2001 ed il 2004, che aveva evidenziato un aumento del tasso di prevalenza standardizzata dal 3.9% al 4.35% nei soggetti di genere maschile e dal 3,47% al 3,76% nel genere femminile. Dall'analisi dei dati ISTAT 2014, si evidenzia inoltre, come la prevalenza del diabete aumenti con l'età, fino a raggiungere il 20,3% negli ultrasettantacinquenni. Dato confermato dall'indagine PASSI 2013, che ha evidenziato che nella fascia 50-69 anni una persona su dieci dichiara di avere ricevuto una diagnosi di diabete. Nell'Osservatorio ARNO i 2/3 dei casi di diabete (Figura 2) sono collocati nella fascia di età compresa fra i 50 e gli 80 anni, 1 caso su 4 ha un'età superiore a 80 anni, mentre solo 7 casi su 100 e 24 casi su 100 hanno un'età inferiore a 19 anni e 34 anni, rispettivamente.

Figura 2. Prevalenza del diabete in funzione dell'età e del genere secondo i dati dell'osservatorio ARNO (2015).



Il diabete è una patologia fortemente associata allo svantaggio socioeconomico⁵. Tra le donne le disuguaglianze sono presenti in tutte le classi di età: le donne diabetiche della fascia di età 65-74 anni con laurea o diploma rappresentano il 6,8% e le coetanee con al massimo la licenza media il 13,8% (i maschi della stessa classe di età sono rispettivamente il 13,2 e il 16,4%). Notevole la differenza osservata tra le diverse regioni. I dati ISTAT evidenziano come il diabete sia diffuso maggiormente nelle regioni del Mezzogiorno. Si osserva infatti un tasso di prevalenza mediamente più alto al Sud (6,5%) con un valore massimo registrato in Calabria, e più basso nel Centro (5,7%) e nel Nord (4,7%), con valore minimo stimato nella provincia autonoma di Bolzano. Lo svantaggio socioeconomico si conferma anche nella mortalità ed è più evidente nelle donne, al contrario di quanto si osserva per le altre cause di morte: le donne con titolo di studio basso hanno un rischio di morte 2,3 volte più elevato delle laureate.

Incidenza del diabete mellito

Per il DM2, si stima che ogni anno si verifichino 5-7 nuovi casi ogni 1000 persone l'anno; per quanto riguarda il DM1, l'incidenza nel ventennio 1984-2004 si attesta sui 9.3/100.000 soggetti l'anno (età 0-29 anni), secondo quanto riportato dal registro di Torino. L'incidenza è risultata più elevata in età pediatrica e ha presentato un aumento del 60% nel periodo 2000-2004 rispetto al 1984-1989 in entrambe le fasce d'età. La distribuzione geografica dell'incidenza risulta estremamente eterogenea con un tasso maggiore nell'area meridionale e insulare rispetto al nord Italia.

1.3 Patogenesi del diabete mellito

Il glucosio rappresenta lo stimolo più importante per il rilascio di insulina da parte delle β cellule pancreatiche. Il trasporto all'interno della cellula avviene per mezzo di un trasportatore di membrana, il glucose transporter 2 (GLUT-2) il quale, per via della glucochinasi, viene fosforilato. La glucochinasi ha il compito di regolare l'ossidazione del glucosio e produrre ATP che servirà per la β cellula. La presenza di adenosina trifosfato (ATP) all'interno della cellula porta alla chiusura dei canali di potassio ATP-dipendenti impedendo l'uscita dello ione e portando alla depolarizzazione della membrana plasmatica. Ne consegue l'apertura dei canali del calcio (Ca^{++}), il relativo ingresso di ATP nella cellula e il rilascio dell'insulina. Quest'ultima ha una secrezione rapida (picco in 10 minuti) a cui seguirà successivamente un rilascio più tardivo e prolungato. A questo meccanismo si aggiunge la secrezione basale, pulsatile, con picchi a cadenza di 15 minuti, necessari alla regolazione del metabolismo glucidico nei tessuti periferici, specie a livello epatico⁶.

L'insulina sopprime quindi la gluconeogenesi epatica (processo deputato alla produzione di glucosio) e favorisce l'ingresso e l'utilizzazione di glucosio nella fase post-prandiale: meccanismi fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi. Nel DM il rilascio di insulina è compromesso; nelle fasi iniziali del DM2 la coesistenza di obesità, spesso presente, e iperglicemia fa sì che ci sia un elevato stimolo della cellula β e quindi una compensazione alla scarsa produzione. Progressivamente si inizia ad instaurare una ridotta tolleranza glucidica e un'alterata glicemia a digiuno oltre alla riduzione del 50-80% della massa cellulare con conseguente deficit della secrezione di insulina.

La perdita della massa e della funzionalità delle cellule β pancreatiche è dovuta a molteplici fattori di cui si ricordano: aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie, leptina, depositi di amiloide, glucotossicità e lipotossicità. Nella cellula, questi fattori portano a un aumentato stress ossidativo con alterazione delle risposte compensatorie a livello mitocondriale e attivazione delle vie responsabili dell'apoptosi cellulare. Anche l'alterata produzione degli ormoni incretinici (GIP e GLP-1) comporta una ridotta produzione di insulina e ridotta sopravvivenza cellulare. Alla riduzione delle β cellule, inoltre, si affianca l'aumentata produzione di cellule α , responsabili del rilascio dell'ormone iperglicemizzante, glucagone.

Nella storia del DM, il primo difetto riscontrabile è rappresentato dall'insulino-resistenza ovvero la ridotta capacità dell'insulina di evocare risposte biologiche nella regolazione del metabolismo glucidico e non solo. A seguito dell'insulino-resistenza si riscontrano alterazioni metaboliche principalmente a livello del fegato, del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico.

A livello epatico si verifica una ridotta soppressione della gluconeogenesi, normalmente sensibile ai livelli di insulina. Ne consegue un'aumentata produzione di glucosio e quindi una condizione di iperglicemia a digiuno.

A livello muscolare, il glucosio circolante entra in competizione con gli acidi grassi liberi (FFA) con un meccanismo di "furto di substrato", inibendo l'attivazione dell'insulina e i relativi trasportatori GLUT-1 e GLUT-4 e riducendone la captazione; ne consegue un aumento di FFA circolanti e un maggior rischio di ossidazione degli stessi. Il permanere di elevati livelli circolanti di FFA sia a digiuno sia nel periodo post-prandiale, determina un accumulo progressivo di grassi in sede insulare con un meccanismo definito lipotossicità. Tale fenomeno causa dapprima iperplasia della β -cellula con ipersecrezione insulinica reattiva ma nel lungo periodo apoptosi della stessa. Ciò, insieme ad altri meccanismi riportati sotto, determina la progressiva riduzione della secrezione insulinica e quindi l'incapacità della β -cellula di fronteggiare l'aumentata produzione epatica di glucosio.

Nel tessuto adiposo la carenza di insulina, con azione anti lipolitica, determina un aumento dei livelli di acidi grassi liberi (FFA) nel plasma che, oltre a compromettere la captazione del glucosio a livello dei tessuti periferici, vengono captati dal fegato e dirottati nella sintesi di glucosio.

Nell'adipocita si può verificare un'alterazione della sintesi di adipochine (TNF α , resistina, interleuchina 6, ecc.); numerosi studi sperimentali hanno mostrato come l'obesità porti a un maggior numero di adipochine circolanti responsabili della ridotta sensibilità insulinica. L'espressione e/o l'attivazione del recettore dell'insulina e delle molecole deputate alla trasduzione del segnale ormonale è risultata alterata nei pazienti diabetici. Si è notato però che il calo ponderale e la conseguente normalizzazione dei valori di glicemia a digiuno, permetta di correggere il difetto dell'attività tirosino-chinasica del recettore insulinico; ciò fa supporre che l'anomalia recettoriale sia dovuta a iperglicemia ma anche a dislipidemia, iperinsulinemia e stress ossidativo, condizioni presenti nell'obesità.

L'insulino-resistenza e il deficit della secrezione insulinica rappresentano un circolo vizioso in quanto si influenzano reciprocamente: esercizio fisico, trattamento dietetico e farmacologico possono portare ad un miglioramento di entrambi permettendo un buon controllo metabolico².

1.4 Diagnosi del diabete mellito

La diagnosi del DM, in presenza di sintomi caratteristici quali polidipsia, poliuria e calo ponderale, è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di glicemia random ≥ 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo). In assenza di sintomatologia, la diagnosi si ha con il riscontro di almeno due occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo); oppure
- glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g); oppure
- emoglobina glicata (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio)⁷.

L'uso del glucometro è sconsigliato in quanto fornisce misurazioni poco precise, così come la valutazione della glicosuria, un tempo più utilizzata⁸. La rilevazione dei valori di HbA1c nella diagnosi di diabete è stata proposta nel 2009 da un comitato di esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dell'International Diabetes Federation (IDF). Con il rispetto di tali indicazioni si può definire l'HbA1c come il parametro più affidabile e pratico utilizzato nella fase diagnostica in quanto consente di valutare i valori di glicemia medi degli ultimi 3 mesi, ha una stabilità preanalitica maggiore rispetto alla glicemia, non richiede preparazione e non è influenzata da eventi acuti. Oltre al diabete conclamato è possibile conoscere altri stati di alterata glicemia meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti ad alto rischio di diabete e malattie cardiovascolari. Si identificano in questa fascia di rischio tutti coloro che presentano una glicemia a digiuno compresa tra 100-125 mg/dl (IFG), valori di HbA1c pari a 42-48 mmol/mol (6-6,49%) o glicemia pari a 140-199 mg/dl due ore dopo il carico orale di glucosio (IGT).

In tali soggetti è anche opportuno ricercare la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ecc.) per definire il rischio cardiovascolare globale ed intervenire terapeuticamente a scopo preventivo.

Diversi studi hanno dimostrato che adeguate modifiche dello stile di vita (alimentazione, calo ponderale, esercizio fisico) è possibile ridurre del 50% il rischio di diabete nei soggetti con IGT e IFG. In questi ultimi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, è utile eseguire la curva da carico orale di glucosio (OGTT) per una migliore definizione diagnostica e prognostica. L'OGTT risulta però poco tollerato e riproducibile di quanto non lo sia la rilevazione della glicemia basale a digiuno. Viene pertanto raramente usato di routine².

1.5 Complicanze del diabete mellito

Il DM2 è una patologia gravata da numerose complicanze tali per cui risulta necessario attuare un intervento intensivo e multifattoriale al fine di ottimizzare i fattori di rischio. Le complicanze si distinguono in acute e croniche cardiovascolari (a loro volta suddivise in micro e macro-vascolari).

Complicanze acute

Tra le complicanze acute troviamo la chetoacidosi diabetica, la sindrome iperglicemica iperosmolare e l'acidosi lattica.

La prima si verifica più frequentemente nel paziente con DM1 essendo scatenata da una assoluta carenza di insulina. Si caratterizza per la presenza di iperglicemia, iperchetonemia e acidosi metabolica che determinano alterazioni metaboliche e del bilancio idrosalino tanto da poter risultare mortali. Nella chetoacidosi, il deficit assoluto di insulina, associato alla presenza di ormoni contro-regolatori (glucagone, catecolammine, cortisolo, GH), stimola la lipolisi con liberazione di FFA che vengono captati dal fegato e dirottati nella sintesi dei corpi chetonici. L'aumento dei livelli dei corpi chetonici (>3 mmol/l) porta a una riduzione del PH ematico e all'instaurarsi di una acidosi metabolica.

La sindrome iperglicemica iperosmolare si verifica solitamente nei pazienti anziani con scarso controllo glicometabolico e in concomitanza di processi infettivi, traumi, perdite di acqua importanti, ecc.

Si instaura più lentamente rispetto la chetoacidosi e la funzione β cellulare è sufficiente da impedire la formazione dei corpi chetonici. È una condizione altrettanto grave, tale da determinare la morte nel 15% dei casi.

Un'altra complicanza acuta, caratterizzata da un'elevata mortalità (50-70%) è l'acidosi lattica. Si presenta con un aumento della concentrazione ematica di acido lattico (>5 mEq/l) che supera la capacità di utilizzazione dell'organismo causando una marcata riduzione del pH. Elevati valori di acido lattico determinano un'alterazione del legame con le catecolammine con i rispettivi recettori e di conseguenza una perdita del tono muscolare, ipotensione, ipoperfusione d'organo fino allo shock irreversibile.

Complicanze croniche cardiovascolari

Le complicanze cardiovascolari (CV) sono la complicanza più temibile e grave del paziente diabetico: rappresentano infatti la prima causa di morbilità e sono responsabili del 50-60% dei decessi. Il rischio di mortalità raddoppia in presenza di malattie CV a parità di sesso, abitudine tabagica e indice di massa corporea (IMC o BMI) ed in particolare, il rischio di ictus ed infarto aumenta di circa 4 volte rispetto ad un soggetto sano⁹. Si dividono in micro e macrovascolari e sono responsabili di un peggioramento della qualità e della ridotta aspettativa di vita oltre ad un aumento dei costi a carico del sistema sanitario.

Le complicanze croniche si instaurano dopo svariati anni di iperglicemia che sembra indurre alterazioni a livello vascolare con 4 principali meccanismi:

- attivazione del ciclo dell'aldoso-reduttasi: il glucosio viene convertito in sorbitolo e successivamente in fruttosio. In presenza di iperglicemia, l'attivazione di questa via porta a una riduzione di NADPH e di conseguenza all'aumento del rapporto NADH/NAD⁺;
- deposito dei prodotti di glicazione avanzata per accelerata glicosilazione;
- attivazione delle isoforme della protein chinasi C (PKC) da parte del glucosio con alterazione delle funzioni nella quale è coinvolta;
- aumento dei radicali liberi, altamente reattivi.

Retinopatia diabetica

A livello oculare, la retinopatia diabetica è una microangiopatia che colpisce i vasi della retina e che è la causa principale di cecità.

La retinopatia si sviluppa lentamente, colpendo il 30% dei pazienti diabetici nel secondo decennio di malattia. La lunga durata della malattia, lo scarso controllo glicemico e la compresenza di ipertensione, gravidanza, ipercolesterolemia, fumo e nefropatia predispongono all'insorgenza di tale complicanza.

Neuropatia diabetica

Tra le complicanze croniche più frequenti si ricorda la neuropatia diabetica la cui prevalenza varia dal 20-30% arrivando fino al 50% nei pazienti diabetici con una storia di malattia molto lunga. All'interno di questa, la forma più comune è la polineuropatia simmetrica distale che negli stadi avanzati si manifesta con un'alterazione dell'architettura del piede con interessamento dei muscoli flessori. La complicanza è favorita dalla durata della malattia, BMI elevato, scarso controllo glucometabolico, età avanzata, sesso maschile, consumo di alcol e tabacco.

Piede diabetico

Il piede diabetico si sviluppa in concomitanza di neuropatia e/o vari gradi di arteriopatia cronica ostruttiva e si presenta come un'infezione, ulcerazione o distruzione dei tessuti dell'arto. È considerato la principale causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori e la prima causa di ospedalizzazione; si considera che il 15% dei soggetti diabetici possa incorrere in questa complicanza nel corso della vita. Anche in questo caso la durata del diabete, lo scarso controllo glicemico, l'abitudine al fumo e la presenza di pregresse ulcere predispongono all'insorgenza del piede diabetico.

Malattia renale diabetica

La malattia renale diabetica si presenta nel 20-40% dei casi di diabete ed è nel 44,5% dei casi causa di nefropatia allo stadio terminale. Spesso è già presente alla diagnosi di diabete nonostante tenda ad insorgere dopo circa 10 anni di malattia. La patogenesi è complessa; inizialmente si va incontro a glicosilazione di proteine, rilascio di citochine, deposito della matrice mesangiale e alterazione glomerulare. La glicosilazione determinata dalla presenza di iperglicemia, porta alla lesione dell'endotelio vasale in seguito a proliferazione delle cellule del mesangio ed espansione della matrice. Solo quest'ultima sembra essere responsabile della progressione della malattia fino all'insufficienza renale terminale.

Complicanze macrovascolari

Le complicanze macrovascolari colpiscono vasi di medio e grosso calibro e si presentano come lesioni aterosclerotiche. Il processo di aterosclerosi si verifica più rapidamente nei pazienti diabetici in quanto la presenza di prodotti della glicazione (AGEs), l'attivazione della PKC, la glico-ossidazione delle lipoproteine e l'aumentato flusso di glucosio verso la via dei polioli e della esosamina predispongono al danno vascolare. Il rischio di complicanze macrovascolari è strettamente soggettivo e aumenta all'aumentare dei fattori di rischio (iperlipidemia, dislipidemia, obesità, abitudine al fumo, ecc.).

Cardiopatía ischemica

Per cardiopatía ischemica si intende un insieme di patologie caratterizzate da una ridotta perfusione di ossigeno al miocardio, solitamente insorte a seguito di un processo aterosclerotico. Tra le cardiopatie ischemiche, troviamo più frequentemente l'infarto e l'angina pectoris. I pazienti diabetici hanno un rischio di infarto 2-4 volte maggiore rispetto ai non diabetici e, inoltre, sono più predisposti alle complicanze associate quali aritmie, insufficienza cardiaca, ecc. La prognosi è sfavorevole, soprattutto nelle donne, e il rischio di mortalità è elevato sia durante il ricovero che in seguito a dimissione.

Vasculopatia cerebrale

La vasculopatia cerebrale è una condizione clinica che si verifica in seguito a una ridotta ossigenazione a livello cerebrale; si parla di ictus quando il deficit neurologico è permanente o TIA se transitorio. Il rischio di incorrere in questa complicanza è 2-3 volte maggiore in presenza di diabete, la mortalità è aumentata e la disabilità e il recupero sono compromessi.

Malattia vascolare periferica

L'arteriopatia obliterante cronica ostruttiva (AOCP) è una patologia aterosclerotica che colpisce gli arti inferiori. Si tratta di processi aterosclerotici che determinano restringimenti multipli e diffusi del lume delle arterie che si manifestano clinicamente con dolore alle gambe, tipicamente dopo gli sforzi e, nei casi più gravi, anche a riposo. Nel paziente diabetico, il rischio di incorrere in questa complicanza è 10-20 volte maggiore rispetto ai non diabetici e anche la prognosi è peggiore.

Cancro

Tra le diverse complicanze bisogna ricordare anche una stretta correlazione tra diabete e cancro. Nonostante ciò, risulta difficile definire i meccanismi fisiopatologici per le numerose variabili interferenti (eterogeneità dei soggetti, poli farmacoterapia e complessità della patologia)².

2.

IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

2.1 Il trattamento nutrizionale nel diabete mellito di tipo 2

Per la prevenzione e la cura del DM risulta di fondamentale importanza il ruolo della terapia nutrizionale. Numerosi studi hanno dimostrato che accanto alla terapia farmacologica, un corretto regime alimentare assume la valenza di una terapia a tutti gli effetti, dimostrandosi strumento essenziale per ottimizzare e mantenere nel tempo un buon controllo glicometabolico, per ridurre il rischio e trattare le eventuali complicanze micro e macrovascolari che caratterizzano tale patologia. Test clinici di riferimento sul cambiamento dello stile di vita in soggetti predisposti hanno mostrato come una corretta alimentazione associata ad uno stile di vita più attivo, determinino la perdita di peso e di conseguenza riducano l'incidenza del diabete.

Questi studi epidemiologici e clinici mettono in relazione qualità e quantità di nutrienti, alimenti, e modelli dietetici ed è importante sottolineare che l'influenza dei componenti alimentari sul rischio di diabete è simile a quella sui biomarcatori di rischio cardiovascolare e infiammazione. La conclusione di questi studi è che non esiste una strategia alimentare univoca per tutti nella prevenzione ma che la soluzione migliore è quella di favorire il mantenimento del peso corporeo ideale e di promuovere un'alimentazione sana ed equilibrata nel lungo termine¹¹. Secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) la distribuzione raccomandata di calorie è:

- 12-20% derivanti da proteine;
- 20-30% da grassi di cui non oltre 10% saturi e con un quantitativo di colesterolo non oltre 300 mg/die (da ridurre a 200 mg/die in caso di ipercolesterolemia);
- 55-60% da carboidrati di cui non oltre il 10-15% di zuccheri semplici.

Al fine di favorire un buon controllo glicemico ed evitare escursioni troppo brusche nell'arco della giornata, si consiglia un'alimentazione frazionata composta da tre pasti principali (colazione, pranzo e cena) e due spuntini.

In caso di paziente sottoposto a trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina, è fondamentale rispettare l'orario dei pasti e suddividere la quota di carboidrati nell'arco della giornata. Eventualmente è possibile programmare uno spuntino serale per prevenire l'ipoglicemia notturna.

Carboidrati

I carboidrati possono rappresentare dal 45 al 60% dell'apporto energetico giornaliero. I vegetali, i legumi, la frutta ed i cereali integrali dovrebbero far parte integrante della dieta dei pazienti diabetici. Quando l'apporto dei carboidrati è al limite superiore delle raccomandazioni è particolarmente importante consigliare alimenti ricchi in fibre ed a basso indice glicemico. La scelta della quantità, dell'origine e della distribuzione dei glucidi durante la giornata dovrebbe essere fatta in modo da facilitare il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicemico ottimale nel lungo termine. Nel paziente diabetico è fondamentale limitare l'assunzione di zuccheri semplici (i quali non devono rappresentare oltre il 10-15% delle calorie giornaliere) in quanto assorbiti velocemente e responsabili di un rapido aumento postprandiale della glicemia. I carboidrati non sono tutti uguali in quanto hanno una diversa capacità di innalzare i livelli di glucosio nel sangue; questa caratteristica prende il nome di indice glicemico ed è una scala che permette di classificare gli alimenti che contengono carboidrati.

L'indice glicemico è influenzato da una serie di fattori, tra cui la composizione del pasto, il contenuto in fibre, il processo tecnologico utilizzato per la produzione dell'alimento, la tipologia e la durata di cottura. A tal proposito è importante che il paziente ne sia al corrente in modo tale da prestare maggior attenzione anche alla preparazione delle pietanze (es. cucinare la pasta al dente piuttosto che scotta per ridurre l'indice glicemico). Inoltre, tramite una corretta educazione alimentare, il paziente dovrà abituarsi a leggere le etichette degli alimenti acquistati in quanto possono riservare spiacevoli sorprese; i prodotti denominati "senza zucchero" potrebbero ugualmente contenere zuccheri aggiunti in grado di influenzare la glicemia.

Lipidi

In linea generale è consigliabile limitare l'assunzione giornaliera di grassi al 30% delle calorie totali, privilegiando quelli mono e polinsaturi, rispetto ai saturi (10%) e limitare il colesterolo a 300 mg/die.

In presenza di elevati valori di colesterolo-LDL- è raccomandato un consumo di acidi grassi saturi non superiore all'8%². Si consiglia il consumo di 2 - 3 porzioni di pesce la settimana (preferibilmente pesce azzurro) e di acidi grassi omega-3 di origine vegetale (ad esempio oli vegetali come l'olio di soia, noci, semi oleosi e alcuni vegetali a foglie verdi).

Proteine

Il fabbisogno proteico dei soggetti diabetici è equivalente a quello degli individui sani. La quota proteica giornaliera della dieta dovrebbe essere compresa tra il 12 e il 20 % (equivalenti a 0.8-1 g/kg/die). Il 30% delle proteine deve essere di origine animale e il restante di origine vegetale. Si deve ricordare che le proteine animali veicolano anche grassi, soprattutto saturi e colesterolo, motivo per cui è bene ridurne l'apporto. Qualora fosse presente la malattia renale cronica, specialmente in stadi avanzati, è necessario limitare l'apporto proteico per ridurre il rischio di evoluzione verso il grado terminale.

Fibre

L'apporto di fibre è di fondamentale importanza nel trattamento nutrizionale del diabete³. Secondo diversi studi, l'assunzione quotidiana di fibre permetterebbe di riequilibrare il microbiota intestinale in quanto favorirebbe la produzione di 15 ceppi batterici diversi. Uno studio pubblicato sulla rivista Science ha coinvolto due gruppi di individui affetti da DM2 sottoponendo il primo (gruppo di controllo) a raccomandazioni dietetiche standard mentre il secondo gruppo (di trattamento) a una dieta ricca in fibre. Dopo un periodo di 12 settimane, il gruppo di trattamento è stato quello che ha mostrato una riduzione maggiore di HbA1c e un maggior calo ponderale. I ricercatori hanno scoperto che tra i 141 ceppi di batteri intestinali deputati alla produzione di acidi grassi a corta catena, il consumo giornaliero di fibre, favorisce la produzione di 15 ceppi dominanti, responsabili della produzione di butirrato ed acetato, acidi grassi che stimolano il rilascio di insulina e di conseguenza favoriscono un buon controllo glicemico¹². L'alimentazione attuale è più calorica e più ricca in grassi e zuccheri semplici a discapito del quantitativo di fibre; ciò non fa altro che aumentare la predisposizione a patologie quali obesità, diabete e malattie cardiovascolari. Con una corretta alimentazione, in seguito ad un maggior consumo di cereali integrali, legumi, frutta e verdura, si può modulare il picco glicemico indotto dal pasto e la liberazione di trigliceridi, riducendo il rischio di malattie croniche. Come anche per i carboidrati, non tutte le fibre sono uguali.

È la fibra solubile (che si trova all'interno di frutta, verdura e legumi) a rivestire un ruolo essenziale nel paziente diabetico. La quota giornaliera di fibra consigliata è di 30-35 g/die, facilmente raggiungibile con il consumo di un'adeguata porzione di verdura nella giornata, 2-3 frutti e preferendo pasta e pane integrali. Quantitativi superiori potrebbero non essere tollerati bene da tutti i pazienti, interferire con l'assorbimento di alcuni minerali (quali ferro, calcio e zinco) e causare eccessivo gonfiore e flatulenza³.

La fibra modula i livelli glicemici in quanto va ad interferire sull'assorbimento dei nutrienti, in particolare degli zuccheri. Permette di ridurre il picco glicemico indotto dagli alimenti, mantenendo la curva più piatta soprattutto nella prima parte del periodo postprandiale mentre a distanza di 5-6 h mantiene la glicemia leggermente più alta in modo tale da prevenire l'eventuale insorgenza di ipoglicemie tardive. A livello intestinale, inoltre, la fibra solubile forma soluzioni vischiose rallentando l'attacco dei carboidrati da parte degli enzimi digestivi; la permanenza dei carboidrati porta alla produzione di ormoni quali colecistochinina e il peptide 1 simile al glucagone (GLP-1) oltre a rallentare il transito intestinale: questi meccanismi permettono di aumentare il senso di sazietà¹³.

Attività fisica

Nel trattamento del DM, in particolar modo in presenza di sovrappeso o obesità, è fondamentale associare l'alimentazione all'attività fisica. Il paziente dovrà essere incoraggiato a svolgere almeno 30-60 minuti di attività fisica moderata 3-4 volte a settimana. L'attività fisica permette il miglioramento e il mantenimento del controllo glicemico, la sensibilità insulinica, riduce i fattori di rischio cardiovascolare e permette di mantenere più a lungo la perdita di peso. Inoltre, favorisce un maggior senso di benessere ed aumenta l'autostima e la fiducia in sé stessi¹⁴.

2.2 Il bilancio idrico

L'acqua è la componente più abbondante del corpo umano, tanto da rappresentare il 50-60% del peso corporeo di un adulto¹⁵ ed è fondamentale per il mantenimento della vita. La percentuale di acqua varia a seconda dell'età, del sesso e della composizione corporea. Nel neonato la percentuale di acqua può arrivare fino l'85% circa del peso ma con l'avanzare dell'età questa componente si riduce progressivamente. La differenza di acqua tra i due sessi è notevole soprattutto in adolescenza: le ragazze hanno una percentuale di massa grassa

maggiore e quindi, un maggior quantitativo di tessuto adiposo si traduce in un minor quantitativo di acqua per chilo di peso¹⁶.

L'acqua svolge un ruolo indispensabile per i processi fisiologici e le reazioni biochimiche. L'acqua funge da solvente per molti nutrienti (vitamine idrosolubili, amminoacidi, glucosio, minerali, ecc.), permette di veicolare nutrienti e prodotti di scarto ed ha un importante ruolo nella termoregolazione: aumentando o riducendo la sudorazione permette di mantenere costante la temperatura e quindi lo svolgimento delle reazioni biochimiche. Agisce anche come "lubrificante" con funzione di ammortizzatore e permette di mantenere pelle e mucose elastiche e compatte. L'acqua rende inoltre umide le superfici respiratorie consentendo un adeguato scambio di ossigeno e anidride carbonica durante la respirazione e mantiene il pH nel range di normalità¹⁶. L'acqua è divisa principalmente in due compartimenti: intracellulare ed extracellulare, a sua volta divisa in interstiziale (75%) e plasmatica (25%)¹⁷.

È lo spazio intracellulare a rappresentare il compartimento più abbondante (2/3 dei fluidi corporei), pertanto, i cambiamenti dell'omeostasi dell'acqua colpiscono principalmente le cellule¹⁸. Il contenuto di acqua corporea è estremamente variabile e sottoposto a continui cambiamenti: ogni giorno vengono mediamente persi e reintegrati due litri di acqua. La maggior parte di questa la introduciamo tramite le bevande (700-1500 ml/die) e gli alimenti (circa 650-700 ml/die provenienti in parte dall'alimento stesso e in parte dal metabolismo dei nutrienti contenuti al suo interno). La perdita più consistente di acqua si ha attraverso le urine (800-1500 ml/die) e tramite le feci (150-200 ml/die) ma anche tramite la sudorazione e l'evaporazione (800-1250 ml/die da cute, polmoni e mucose)¹⁶. In presenza di febbre, si ha un'ulteriore perdita di 50-75 ml/die per ogni grado in più di temperatura corporea al di sopra della norma. A livello gastrointestinale le perdite sono irrilevanti se non in presenza di vomito marcato, diarrea o entrambi.

Il bilancio idrico è strettamente regolato da meccanismi che si attivano al fine di mantenere uno stato di idratazione ottimale. I meccanismi implicati sono la sete (che permette il reintegro dei liquidi) e il riassorbimento di acqua a livello renale. In seguito alla perdita di acqua e/o l'aumento di soluti, si verifica la disidratazione cellulare e la riduzione del volume circolante che attiva il meccanismo della sete. Al contrario, in caso di aumento della pressione arteriosa e della volemia, si ha un aumento dell'escrezione renale.

Le anomalie del metabolismo dell'acqua sono molto comuni nel paziente con DM2. L'iperglicemia determina uno spostamento di acqua verso il compartimento extracellulare il cui equilibrio è strettamente legato all'equilibrio del sodio. Variazioni del sodio portano a modifiche delle pressioni osmotiche e di conseguenza a spostamenti di liquidi con conseguente gonfiore o restringimento cellulare. Esistono però appositi sistemi di regolazione che permettono di mantenere stabile il contenuto interstiziale di sodio e la sua concentrazione. Se si assume tanto sodio con l'alimentazione, circa la metà di questo verrà escreta solo il primo giorno. Il restante andrà ad accumularsi e ad aumentarne le riserve. Questo meccanismo porta ad un aumento dell'osmolalità plasmatica, stimolazione della sete e secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH). L'aumentata assunzione di acqua e il riassorbimento renale portano a ritenzione idrica ed aumentato volume circolante. Dopo 3-4 gg si raggiunge un equilibrio tale per cui all'assunzione di un'aumentata quantità di sodio, segue l'escrezione di pari quantità. Lo stesso si verifica in caso di riduzione dell'introito di sodio; motivo per cui il contenuto di sodio è mantenuto in un range ristretto¹⁹.

L'assunzione giornaliera dei liquidi è regolata sia da meccanismi di controllo omeostatico che rispondono ai bisogni fisiologici che da comportamenti non omeostatici, fortemente influenzati da stimoli psicologici ed ambientali. Questi ultimi comprendono il gusto, l'attrattività e la disponibilità della bevanda, nonché il momento coincidente dell'assunzione dei liquidi con i pasti. La manifestazione della sete fisiologica si ha in seguito a due meccanismi omeostatici: aumentata tonicità plasmatica (dettata dalla concentrazione plasmatica di sodio) e riduzione del volume extracellulare.

L'aumentata tonicità plasmatica rappresenta lo stimolo più potente della sete; infatti, solo un cambiamento del 2-3% dell'osmolarità è sufficiente ad indurre la sete. Nell'uomo, l'osmolalità plasmatica è strettamente correlata alla sensazione di sete ma anche alla concentrazione plasmatica dell'ormone ADH, prodotto dall'ipotalamo e dall'ipofisi posteriore.

I meccanismi della sete ipovolemica invece, sono meno sensibili dei meccanismi ipertonici e vengono attivati solo quando la riduzione del volume dei liquidi extracellulari arriva al 10% circa. I responsabili della rilevazione del volume plasmatico sono i barocettori, terminazioni nervose che si trovano a livello dell'arco aortico e del seno carotideo.

I barocettori, rilevano alterazioni nell'allungamento delle pareti dei vasi e nel miocardio che si verificano in seguito alle variazioni pressorie e del volume sanguigno centrale, rispettivamente.

È noto che la spinta ad idratarsi bevendo è strettamente legata allo stato di disidratazione. Le categorie più a rischio di alterazioni del bilancio idrico, in particolare della disidratazione, sono gli anziani e i bambini. Nonostante le numerose segnalazioni secondo cui gli anziani bevono meno dei giovani, studi hanno mostrato che l'età, di per sé, non influenza l'assunzione di acqua ad libitum. Tuttavia, cambiamenti legati alla massa corporea magra, attività fisica e sudorazione possono contribuire a una riduzione del fabbisogno giornaliero di questa categoria²⁰. L'eccessiva perdita di acqua può portare ad alterazioni della coscienza, disturbi dell'eloquio, debolezza agli arti, ipotonia dei globi oculari, ipotensione ortostatica e tachicardia.

L'omeostasi del volume dei liquidi è fondamentale per il mantenimento di un buono stato di salute. Il fabbisogno idrico è strettamente individuale ed è influenzato da diversi fattori tra cui clima, attività fisica, alimentazione ecc.²¹ In condizioni fisiologiche, un individuo sano può perdere giornalmente il 3-4% di acqua/peso corporeo ma ciò varia in funzione dell'età dell'individuo; nei primi mesi di vita, le perdite possono raggiungere il 15% del peso. Ne consegue che, se non adeguatamente reintegrate, i bambini possono andare incontro alla disidratazione (Tabella 1).

Tabella 1: Fabbisogni idrici giornalieri per le diverse fasce di età come riportato dai LARN IV Revisione.

Età	Assunzione adeguata di acqua (ml/die)	
Neonati 6 e 12 mesi	800	
Bambini 1-3 anni	1200	
4-6 anni	1600	
7-10 anni	1800	
Adolescenti 11-14 anni	maschi 2100	femmine 1900
15-17 anni	2500	2000
Adulti e anziani 18-74 e ≥75 anni	2500	2000
Gravidanza	2350	
Allattamento	2700	

Al fine di coprire il fabbisogno idrico, l'acqua può essere assunta tramite le bevande (acqua, succhi, tè, caffè, tisane, bevande gassate, ecc.) e tramite gli alimenti. Il contenuto di acqua nei cibi è altamente variabile: i vegetali sono in assoluto gli alimenti più ricchi in acqua (frutta e verdura) ma anche il latte ne è una buona fonte: un bicchiere di latte (125 ml) ne apporta circa 110 ml. La scelta migliore rimane comunque l'acqua in quanto tè, tisane, caffè e bevande gassate apportano anche zuccheri, sostanze nervine e calorie¹⁶.

Importanza dell'assunzione di acqua

Numerosi studi osservazionali, di coorte, su modelli animali ed interventistici, suggeriscono un probabile effetto positivo dell'acqua potabile e minerale sui parametri glicemici, supportando i risultati ottenuti da alcuni studi caso-controllo, in particolare quelli che sostituiscono bevande dietetiche o caloriche con l'acqua, o quelli che utilizzano acqua arricchita in bicarbonato e magnesio²⁰. Una sana alimentazione dovrebbe prevedere l'assunzione di un'adeguata quantità di acqua e un ridotto consumo di bevande zuccherate in quanto associate ad un maggior rischio di sviluppare DM2. Un'indagine nutrizionale che esamina la relazione tra la quantità di acqua assunta e HbA1C in un migliaio di partecipanti ha portato alla conclusione che l'aumento di 240 ml di acqua giornaliera, riduce del 22% il rischio di avere HbA1c > 5 % negli uomini²⁰.

Un altro studio condotto su donne sane e su donne con DM2 ha evidenziato che l'assunzione di calorie e carboidrati è risultata significativamente inferiore nel gruppo che beveva acqua anziché bevande dietetiche, il che spiega almeno in parte l'effetto positivo sui parametri glicemici. Questo risultato è supportato da uno studio osservazionale negli Stati Uniti comprendente 18.311 partecipanti, che ha dimostrato che una maggiore assunzione di acqua naturale era accompagnata da una diminuzione dell'assunzione totale di calorie, bevande zuccherate, grassi totali, grassi saturi, zucchero, sodio e colesterolo.

Si ritiene anche che minerali come magnesio e bicarbonato, possano influenzare il metabolismo del glucosio. Un aumento del carico acido alimentare è associato ad un maggior sviluppo di insulino-resistenza, mentre un diabete preesistente favorisce l'acidosi che, a sua volta, aumenta la resistenza all'insulina. Il magnesio si lega al dominio intracellulare del recettore dell'insulina, consentendo o migliorando così la trasmissione del segnale dell'insulina indotto dal legame extracellulare dell'insulina al recettore. Ne consegue che, il magnesio, aumenta la sensibilità all'insulina.

È stato osservato che nei soggetti con uno stato carenziale di magnesio, prediabetici o con insulino-resistenza, l'integrazione con magnesio possa migliorare il metabolismo del glucosio. Nel 51% di soggetti affetti da carenza di magnesio e pre-diabetici, l'integrazione di 382 mg/die ha influenzato positivamente il metabolismo del glucosio, così come nel gruppo di adulti con scarsa sensibilità insulinica, l'integrazione con 365 mg/die di magnesio abbia portato a un calo significativo di glucosio nel sangue e ad un'augmentata sensibilità insulinica²⁰.

Nel 2012, uno studio caso-controllo su 200 individui obesi diabetici e non, ha rivelato che i 50 pazienti affetti da diabete presentavano una concentrazione sierica di magnesio inferiore rispetto ai restanti 150 non diabetici. Il 48% dei diabetici aveva una carenza di magnesio rispetto a solo il 15% dei non diabetici. Inoltre, una minore concentrazione di magnesio era associata a livelli di glicemia più elevati, a una maggiore resistenza all'insulina e ad un maggior valore di HbA1c. Uno studio prospettico ha esplorato questa relazione in 8555 partecipanti con un periodo di follow-up di 5,7 anni. Una riduzione della concentrazione sierica di magnesio di 0,1 mmol era associata a un rischio più elevato del 18% di sviluppare il diabete e un rischio più elevato del 12% per il pre-diabete.

Si conclude che l'acqua è una bevanda ideale acalorica e senza zucchero, adatta per ridurre l'apporto calorico e zuccherino; se altamente mineralizzata è ideale anche per sostituire quei minerali che possono essere rilevanti quali il bicarbonato e il magnesio²⁰.

Assunzione di sodio

La “fame” di sodio, cioè la spinta ad ingerire sale in modo comportamentale, è una risposta stimolata dalla carenza di sodio. A differenza degli animali, l'uomo rifiuta il sale puro, preferendo l'assunzione di alimenti contenenti sale. Il consumo di sodio si è evoluto nel tempo. Cacciatori e raccoglitori consumavano bassissime quantità di sodio; il consumo è andato via via in aumento quando il sale iniziò ad essere utilizzato per la conservazione degli alimenti. Successivamente, l'avvento delle celle frigorifere portò ad una riduzione dei consumi che è proseguito fino al recente aumento di alimenti trasformati, causa del grandissimo consumo nelle società industrializzate.

L'acqua corporea totale dipende dal contenuto di sodio nello spazio extracellulare e dal volume di acqua necessario al mantenimento dell'isotonicità. L'ingestione di sodio risulta pertanto necessaria al corretto equilibrio di liquidi ed idratazione. I segnali fisiologici alla base dell'assunzione di sodio non sono completamente compresi anche se ci sono prove a sostegno dell'aldosterone, dell'angiotensina II, dei barocettori e del contenuto di sodio nel liquido cerebrospinale.

L'assunzione giornaliera di sodio richiesta è influenzata oltre che dal bilancio idrosalino, anche da diverse variabili quali attività fisica, condizioni ambientali, ecc. È appurato però che gli adulti tendano a superare i fabbisogni fisiologici. Nell'uomo, l'ingestione di sale è di circa 10 g/die, superiore al limite raccomandato dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti che è di circa 6 g/die. Questo è dovuto dalla stimolazione di presunte vie di ricompensa nel cervello indotte dall'effetto del sodio sulle papille gustative. In generale, l'appetibilità e il desiderio di sale o di cibi salati non è sempre legato al fabbisogno fisiologico e la variabilità nell'ingestione di sodio è influenzata dalla genetica, dall'ambiente e/o dalle condizioni patologiche²².

Variabilità nell'assunzione di sodio

Quantificare l'assunzione di sodio in maniera accurata è molto impegnativo. I record dietetici giornalieri e i risultati dei questionari non sono precisi a causa della mancata

specificità in cucchiaini o grammi di sale consumati quotidianamente. L'escrezione urinaria di sodio è più precisa ma non tiene conto delle perdite di sodio non urinarie come quelle tramite il sudore. La determinazione della natriemia risulta quindi inaffidabile come misura di consumo a causa dell'ampia variabilità individuale. Nell'uomo la ricerca di sale negli alimenti o in basse concentrazioni nelle bevande è probabilmente legata alla stimolazione delle papille gustative salate sulla lingua. Il fenotipo sensoriale orale contribuisce quindi alla variabilità dell'assunzione di sale nell'uomo influenzandone il "gusto" di cibi salati.

A livello orale sono presenti due marcatori specifici per la variazione del gusto e della sensibilità: la densità delle papille fungiformi sulla lingua e il propiltiouracile (PROP) che percepisce l'amaro. Gli individui maggiormente sensibili al PROP riescono a percepire gli zuccheri come più dolci, gli amari più intensi e i grassi più cremosi e/o viscosi rispetto ad altri meno sensibili. Questi soggetti riferiscono una maggior preferenza per cibi e bevande più sapidi poiché il salato maschera l'amaro nella percezione del gusto. Le persone con un'alta densità di papille fungiformi hanno una propensione a provare più intensamente i gusti. Nel complesso, la sensibilità al PROP e il numero delle papille fungiformi permettono di spiegare la variabilità nel consumo di cibi ad alto contenuto di sodio, influenzando la sensazione di sale e/o il gradimento di questo.

L'entità dell'assunzione di sodio può essere influenzata da precedenti episodi di carenza, soprattutto in epoca neonatale e già durante la gravidanza. La deplezione del sodio in utero aumenta l'appetito di sale in modo permanente mentre nel neonato e nella prima infanzia, la restrizione di sodio contribuisce ad aumentarne l'appetito e l'ingestione per tutta la vita. Ciò fa presupporre che la ricerca del sale si stabilisce durante una finestra di sviluppo precoce durante la quale la privazione può influenzarne l'ingestione per tutta la vita. Tuttavia, non è certo se i comportamenti spontanei di ingestione di sale siano stimolati dagli stessi circuiti neurali responsabili del "piacere" di sodio. Il piacere gustativo e l'assunzione sono influenzati da fattori genetici ma anche culturali.

Nel mondo, il consumo di sodio è altamente variabile. Secondo International Population Study on Macronutrients and BP (INTERMAP), che ha fornito dati sull'assunzione di sodio e l'escrezione nelle 24 h in Cina, Giappone, Stati Uniti e Regno Unito si è riscontrato un aumento di due volte l'ingestione di sodio in Cina e in Giappone rispetto agli Stati Uniti e al Regno Unito. Ciò è dovuto al contenuto di sodio negli alimenti disponibili.

In Europa e in Nord America, il 75% del sodio proviene da alimenti preparati o consumati fuori casa; in Oriente invece, il 75% del sodio è attribuito all'utilizzo di sale durante la preparazione delle pietanze e l'utilizzo di salse salate come la soia e il miso.

In conclusione, i meccanismi che regolano la percezione gustativa del sodio e il suo consumo sono sufficienti a garantirne un'adeguata assunzione, e la preferenza di alimenti sapidi spesso induce ad un apporto edonistico in eccesso rispetto a quello fisiologicamente richiesto. Inoltre, le differenze individuali e i fattori culturali ed ambientali quali gli alimenti disponibili e la presenza del sale a tavola sono responsabili dell'enorme eterogeneità sul consumo di sodio tra i diversi individui²².

2.3 Trattamento farmacologico con SGLT2 inibitori

Diversi sono i fattori che possono incidere sulla scelta della terapia farmacologica del DM2 tra cui la fenotipizzazione del paziente, l'età, la durata della malattia, il peso, le complicanze e/o comorbidità². L'insieme di questi fattori determina la necessità di attuare un approccio strettamente individualizzato sul singolo paziente. Attualmente, la prima scelta nel trattamento del DM2 ricade sulla metformina ma in condizioni di intolleranza o inadeguato controllo glicemico, si sceglie di associarla ad altri trattamenti farmacologici.

Nel 2015 sono stati introdotti una nuova categoria di farmaci, gli SGLT2 inibitori o gliflozine, che agiscono a livello renale inibendo il riassorbimento di glucosio dalla pre-urina al circolo ematico e ne aumentano l'escrezione (70-80 g di glucosio/die)²³ abbassando i livelli di glicemia e di HbA1c²⁴. Notevole è l'efficacia degli SGLT2 sulla riduzione dei livelli di HbA1c che, in altri farmaci ipoglicemizzanti orali, non supera lo 0.8% mentre negli SGLT2 la riduzione media è risultata compresa tra 0.6-1.2 %²⁵.

In condizioni fisiologiche, a livello glomerulare si ha un riassorbimento completo del glucosio filtrato. Il co trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) permette di riassorbire il 90% di glucosio nel primo tratto del tubulo contorto prossimale sfruttando il trasporto di sodio secondo gradiente per avere l'energia necessaria al trasporto di glucosio contro gradiente. Il glucosio, dal lume passa all'interno della cellula e successivamente all'interstizio e al circolo ematico. Quando la glicemia supera la capacità massima di questi trasportatori, il glucosio non viene riassorbito e finisce direttamente nelle urine (glicosuria); ciò si verifica con valori di glicemia >180-200 mg/dl.

La glicosuria indica quindi un meccanismo di difesa nei confronti dell'iperglicemia. Attualmente in Italia sono presenti in commercio il dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin²⁴.

Questi farmaci permettono di migliorare il compenso glicemico, favorire il calo ponderale e ridurre la pressione arteriosa ma risultano efficaci in presenza di un'adeguata funzionalità renale e la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) richiesta ad inizio trattamento è di almeno $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ²⁵. È stato dimostrato anche un ruolo cardioprotettivo a seguito del miglioramento sul metabolismo dei miociti, alterata produzione di adipochine e citochine e riduzione della necrosi di cellule cardiache e fibrosi²⁴. Tra gli aspetti negativi di questi farmaci si ricorda un aumentato rischio di infezioni genitali e delle vie urinarie oltre che un aumentato rischio di disidratazione². Di conseguenza sarà necessario mantenere un adeguato apporto idrico.

L'ipotensione legata a una riduzione del volume è stata osservata soprattutto nei pazienti anziani con moderato grado di IRC o in trattamento con diuretici dell'ansa. In questi casi è necessario monitorare frequentemente la volemia in caso di comorbilità e altri trattamenti intercorrenti che ne potrebbero favorire un'ulteriore riduzione. Non ci sono al momento chiare evidenze che gli SGLT2i inducano demineralizzazione ossea o aumentino il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta, mentre le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con moderata compromissione della funzione renale²⁵.

2.4 Il ruolo del dietista nel trattamento del diabete mellito di tipo 2

La sanità pubblica ha il compito di assicurare e garantire alla popolazione il diritto fondamentale alla salute che coniuga aspetti prettamente sanitari ad aspetti sociali, storici e culturali. L'alimentazione e l'attività fisica rappresentano oggi, strategie di prima linea nella promozione e nel mantenimento dello stato di salute. Superato in gran parte del mondo il problema della "food security" ovvero l'adeguata disponibilità di alimenti a tutta la popolazione, che ha rappresentato per anni, la priorità di salute pubblica, ci troviamo a confrontarci con uno scenario profondamente mutato ed ancora in continuo cambiamento. L'evidenza scientifica ha dimostrato come interventi di modifiche di alcuni comportamenti alimentari, condotti sulla popolazione, possano ridurre l'incidenza e la severità di molte patologie croniche attualmente presenti nei paesi industrializzati, risultando fondamentali

nella prevenzione primaria. In tutto ciò, la figura del dietista è fondamentale per la progettazione e realizzazione di politiche ed interventi efficaci per l'educazione e la promozione della salute e la riduzione del rischio di malattie, a breve e lungo termine, associate o mediate dalla dieta.

Obiettivo dell'attività del dietista che opera nell'ambito della Sanità Pubblica è di assicurare la salute della popolazione. Attraverso specifici protocolli, il dietista applica le migliori evidenze scientifiche fornite dalle linee guida nazionali e internazionali, partecipa alla progettazione, alla pianificazione, alla realizzazione e valutazione di interventi di promozione della salute e della prevenzione primaria e secondaria sul rischio alimentare. Il DM è una malattia cronica che può interferire profondamente sulla qualità di vita del paziente¹⁴. Numerosi studi randomizzati controllati ed osservazionali hanno dimostrato che il miglioramento del profilo metabolico dei pazienti diabetici possa migliorare con l'intervento nutrizionale ed in particolar modo sul calo ponderale e il compenso glicemico. Affinché i risultati dell'intervento dietetico possano essere duraturi, è fondamentale che si instauri una buona relazione terapeutica; inoltre, la figura di un dietista specializzato nel trattamento del diabete si è dimostrata particolarmente efficace, motivo per cui l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda la presenza di un dietista esperto e il coinvolgimento e l'interesse da parte di tutto il team al supporto del paziente.

Il ruolo del dietista nel trattamento dietetico del paziente diabetico prevede:

- porre al centro del proprio intervento il paziente;
- partecipazione all'elaborazione del trattamento e stesura di un piano dietetico personalizzato;
- collaborazione attiva con gli altri membri del team (medico diabetologo, infermiere, podologo, psicologo, ecc.);
- formazione specifica e continuo aggiornamento dal punto di vista diabetologico;
- valutazione dell'efficacia del proprio intervento.

Le capacità richieste dal dietista consistono nel:

- saper valutare il quadro clinico e gli esami bio umorali relativi allo stato funzionale e glicometabolico del paziente;

- valutare la capacità del paziente nell'autogestirsi e valutarne le conoscenze in merito la malattia;
- identificare ed impostare gli obiettivi, in relazione al quadro clinico e la storia dietetica;
- elaborare il piano nutrizionale in accordo con il paziente, valutarne l'adesione e i risultati ottenuti;
- conoscere il trattamento farmacologico, le caratteristiche ed i meccanismi d'azione dei diversi tipi di insulina.

La storia dietetica del paziente viene analizzata dal punto di vista qualitativo e quantitativo. Nel primo caso vengono analizzati il consumo dei pasti (dove, quando, con chi), l'attività fisica (tipologia, durata, in quale momento della giornata), storia ponderale, precedenti storie dietetiche, farmacoterapia, eventuali complicanze, storia glicemica ed episodi di ipoglicemie, alvo, diuresi, appetito e digestione.

Dal punto di vista quantitativo viene valutato l'intake energetico, assunzione dei macronutrienti (quantità, qualità, distribuzione nei pasti, rapporto animali/vegetali, ecc.), colesterolo, fibra e alcool. È importante indagare il versante psicologico e socioculturale del paziente valutando la percezione del senso fame-sazietà, il grado di accettazione della malattia e l'impatto psicologico che determina oltre al supporto familiare e sociale. Il piano dietetico viene elaborato sull'evidenza scientifica e adeguato alle caratteristiche del paziente.

Il piano deve essere perciò personalizzato sul singolo individuo, tenendo in considerazione del suo stile di vita e quindi facilmente applicabile e flessibile. Durante l'intervento nutrizionale si concordano con il paziente gli obiettivi nel breve e nel lungo termine, tenendo sempre in considerazione delle condizioni cliniche e della storia dietetica. Nel breve termine, in collaborazione con tutto il team, si stabiliscono gli obiettivi in base all'esordio della malattia, al controllo glico-metabolico, ecc. mentre nel lungo termine in base all'evoluzione del quadro clinico.

Gli obiettivi nutrizionali previsti nel piano dietetico riguardano:

- la corretta distribuzione delle calorie giornaliere ed in particolare la presenza costante di una quota di carboidrati;
- la corretta modalità di consumo delle bevande alcoliche;

- il corretto consumo di carboidrati in relazione all'attività fisica e sportiva;
- prevenzione e gestione di eventuali episodi di ipoglicemie;
- assunzione di fibra.

La corretta informazione, attuata nei tempi e modi opportuni, permette di stimolare il paziente a cambiare il proprio stile di vita. La compliance è favorita da una corretta educazione alimentare (utilizzo del diario alimentare, lettura delle etichette, ecc.). Il dietista ha il compito di valutare, in associazione agli altri membri del team, l'adesione del paziente. Gli obiettivi prefissati ad inizio percorso sono sottoposti a controlli ed aggiornamenti a seconda della compliance mostrata dal paziente e alle sue condizioni cliniche.

La durata del primo incontro influenza la qualità dell'assistenza nutrizionale del paziente diabetico e necessita solitamente di almeno 60 minuti, 30 per i successivi. Anche la frequenza dei controlli è strettamente individuale e dipende dall'andamento del paziente²⁶.

3. STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Razionale dello studio

Gli SGLT2-i sono farmaci innovativi utilizzati per la cura del DM2 ed il loro utilizzo determina perdita di peso e disidratazione conseguenti alla diuresi osmotica. L'apporto dietetico di sale e lo stato di idratazione del paziente influiscono sull'osmolarità plasmatica, principale stimolo alla secrezione della vasopressina, ormone necessario al mantenimento del bilancio idrosalino, che agisce stimolando il senso della sete e trattenendo acqua a livello renale. Scarsi sono i dati su come il trattamento con SGLT2-i possa influenzare lo stato di idratazione corporea dei pazienti e sulla correlazione tra i valori di copeptina plasmatica, ormone secreto in modo equimolare alla vasopressina, e lo stato di idratazione corporea stessa.

3.2 Obiettivi dello studio

Sulla base di questo presupposto, abbiamo deciso di valutare in una coorte di 27 pazienti diabetici di tipo 2, che iniziavano o sospendevano il trattamento con SGLT2-i:

1. la variazione del contenuto di acqua totale mediante bioimpedenziometria (BIA) al baseline e a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'inizio o dalla sospensione della terapia con SGLT2-i;
2. la variazione dell'introito di liquidi e del salt craving al baseline ed a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'inizio o dalla sospensione della terapia con SGLT2-i;
3. la variazione del peso corporeo, della circonferenza vita e della pressione arteriosa al baseline e a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'inizio o dalla sospensione della terapia con SGLT2-i;
4. la correlazione tra il contenuto di acqua totale alla BIA ed i valori di glicemia, HbA1c, copeptina e sodio al baseline e a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'inizio o dalla sospensione della terapia con SGLT2-i;
5. la correlazione tra l'apporto di sale e di liquidi al baseline ed i valori di copeptina e sodio al baseline e a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'inizio o dalla sospensione della terapia con SGLT2-i;

6. la correlazione tra la variazione di peso e i parametri BIA al baseline e a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'inizio o dalla sospensione della terapia con SGLT2-i.

3.3 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio prospettico di pratica clinica su una coorte di 27 pazienti affetti da DM2 secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018, valutati nell'ambulatorio di Diabetologia ed Obesità della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo e poi successivamente nell'ambulatorio di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedale Riuniti di Ancona tra marzo 2021 e settembre 2021.

3.4 Criteri di inclusione

Pazienti affetti da DM2 secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018, di entrambi i sessi e di ogni età che iniziano o terminano terapia con SGLT2 inibitori (indipendentemente dal tipo di trattamento precedentemente effettuato), secondo le indicazioni fornite dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.

3.5 Criteri di esclusione

Tutti i criteri per cui l'utilizzo della SGLT2 inibitori è sconsigliato o non prescrivibile secondo le indicazioni fornite dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.

3.6 Pazienti, metodi e sorgenti di dati

I dati sono stati raccolti tra marzo 2021 e settembre 2021 dal database Software Smart Digital Clinic, previo consenso informato fornito dai pazienti e registrato al momento della visita. I pazienti arruolati sono pazienti di entrambi i sessi e di ogni età, affetti da DM2 che iniziano o sospendono terapia con SGLT2 inibitori, indipendentemente dalla terapia diabetologica precedentemente effettuata. I dati registrati all'interno del software Smart Digital Clinic ad ogni valutazione sono: anamnesi patologica, farmacologica e alimentare, PA, sodiemia, glicemia, HbA1c, creatinina e coeptina. I pazienti sono stati successivamente valutati nell'ambulatorio di dietetica e nutrizione clinica dove è stata redatta per ogni paziente la cartella nutrizionale riportante i dati anagrafici, la patologia di base, le eventuali comorbidità e l'anamnesi alimentare.

È stato chiesto al paziente di descrivere, il più dettagliatamente possibile, il consumo abituale di alimenti e bevande sfruttando il metodo del recall delle 24 ore che consiste nel riferire tutti gli alimenti e le bevande consumate le 24 ore precedenti la visita.

La quantità di ogni singolo alimento è stata dedotta utilizzando come riferimento le misure casalinghe (n. di cucchiaini, n. di bicchieri, ecc.), sono stati poi indagati il metodo di cottura impiegato, i condimenti utilizzati, ecc. A completamento dell'anamnesi, i pazienti sono stati sottoposti poi ai questionari relativi all'introito di liquidi ed all'assunzione di sale e sono stati tutti direzionati ad una dieta normosodica, ipocalorica (qualora necessaria) ed a basso indice glicemico per evitare bias dovuti al differente tipo di apporto nutrizionale. Durante la visita nell'ambulatorio di dietetica e nutrizione clinica i pazienti sono stati poi sottoposti all'esame di bioimpedenziometria, alla determinazione del peso, della statura e della circonferenza addominale.

Per quanto concerne il questionario sull'apporto di sale (Figura 3) la cui stesura è a cura della società Epicentro, portale di epidemiologia dell'Istituto Superiore della Sanità, esso comprende cinque domande ed ha un punteggio minimo di 5 ed un massimo di 16. In questo caso, un punteggio maggiore indica una maggior ricerca e predilezione per cibi ricchi di sale da parte del paziente. Punteggi ≤ 5 indicano un basso desiderio di sale, punteggi >5 e <10 indicano un moderato desiderio di sale e punteggi ≥ 10 indicano un elevato desiderio di sale.

Figura 3. *Questionario sul consumo di sale a cura della società Epicentro.*

- Quanto spesso AGGIUNGE il sale a tavola?
 - Mai o raramente
 - Piuttosto spesso
 - Sempre o molto spesso

- Quanto pane consuma nell'intera giornata?
 - Consumo sempre pane senza sale o con pochissimo sale
 - Meno di 3 fette o di 3 panini piccoli
 - 4-5 fette o 4-5 panini piccoli
 - Più di 5 fette o di 5 panini piccoli

- Quante volte alla settimana consuma formaggi, salumi o insaccati?
 - 0-2 volte
 - 3-4 volte
 - 5 o più volte

- Le capita di avere molta sete, in particolare dopo un pasto?
 - Mai o raramente
 - Piuttosto spesso
 - Sempre o molto spesso

- Quanto mangia fuori casa il cibo le sembra, di solito:
 - Insipido
 - Normale
 - Salato

Per evitare al paziente l'esecuzione del bilancio idrico, che ne avrebbe ridotto la compliance, abbiamo stimato il quantitativo di liquidi introdotto giornalmente attraverso un questionario (Figura 4) tradotto dall'articolo di Mariela Nissensohn²⁷. Il questionario proposto indicava il tipo di bevanda consumata e la relativa frequenza di consumo; quest'ultima a sua volta divisa in volte e momento della giornata. Pertanto, per ogni tipologia di bevanda consumata (acqua, succhi di frutta, tisane e infusi, alcolici e superalcolici, ecc.) andava indicato con un numero la quantità di volte giornaliera o settimanale e il momento in cui la bevanda è stata consumata. Se, ad esempio, il paziente avesse consumato due bicchieri di vino a settimana, sarebbe stato indicato nello spazio "volte" e nella colonna "a settimana" il numero 2.

Figura 4. Questionario sull'introito di liquidi tradotto dall'articolo di Mariela Nissensohn.

TIPO DI BEVANDA		FREQUENZA DI CONSUMO										
		VOLTE			MOMENTO							
		MAI O QUASI MAI	ALLA SETTIMANA	AL GIORNO	PRIMA DELLA COLAZIONE	CON LA COLAZIONE	TRA COLAZIONE E PRANZO	CON IL PRANZO	TRA PRANZO E CENA	CON LA CENA	DOPO LA CENA	DURANTE LA NOTTE
Acqua di rubinetto	1 bottiglia o 1 bicchiere: 200 cc											
Acqua imbottigliata (frizzante/naturale)	1 bottiglia o 1 bicchiere: 200 cc											
Succo naturale di frutta	1 bicchiere: 200 cc											
Succo di frutta imbottigliato	1 bicchiere: 200 cc											
Succo vegetale naturale (di pomodoro, gazpacho)	1 bicchiere: 200 cc											
Succo vegetale confezionato	1 bicchiere: 200 cc											
Latte intero	1 bicchiere o 1 tazza: 200 cc											

Latte parzialmente scremato	1 bicchiere o 1 tazza: 200 cc																
Latte scremato	1 bicchiere o 1 tazza: 200 cc																
Latticini bevibili	1 bottiglia: 100 cc 1 bicchiere: 200 cc																
Frullati di latticini	1 bicchiere: 200 cc																
Bibita vegetale (di soia, di mandorle)	1 bicchiere: 200 cc																
Zuppe e brodi	1 tazza o 1 piatto: 200 cc																
Sorbetti, gelatine	1 unità: 120 cc																
Bibite analcoliche	1 bottiglia o 1 tazza: 200 cc 1 lattina: 330 cc																
Bibite analcoliche light/zero	1 bottiglia o 1 tazza: 200 cc 1 lattina: 330 cc																
Caffè o caffè macchiato con zucchero	1 tazza: 30-50 cc																
Caffè o caffè macchiato senza zucchero o con/senza edulcoranti artificiali	1 tazza: 30-50 cc																
Caffè con latte o caffè americano con zucchero	1 tazza: 125 cc																
Caffè con latte o caffè americano senza zucchero o con/senza edulcoranti artificiali	1 tazza: 125 cc																
Tè con zucchero	1 tazza: 200 cc																
Tè senza zucchero o con/senza	1 tazza: 200 cc																

edulcorante artificiale																			
Altri infusi con zucchero	1 tazza: 200 cc																		
Altri infusi senza zucchero	1 tazza: 200 cc																		
Birra, siero di mele	1 bottiglia o 1 bicchiere: 200 cc 1 lattina: 330 cc																		
Birra analcolica o light	1 bottiglia o 1 bicchiere: 200 cc 1 lattina: 330 cc																		
Vino (bianco, rosso, rosato), spumante	1 bicchiere: 120 cc																		
Bibite alcoliche ad alta gradazione (whisky, rum, vodka, gin)	1 bicchierino: 50 cc																		
Bibite alcoliche combinate (drink, cocktail)	1 bicchiere: 200 cc																		
Bevande energetiche (red bull)	1 bicchiere: 200 cc																		
Bibite per sportivi, isotoniche	1 bicchiere: 200 cc 1 lattina: 330 cc																		
Bevande sostitutive dei pasti/iperproteiche	1 bicchiere: 200 cc																		
Altro (specificare)																			

Per quanto concerne le valutazioni antropometriche, il peso dei pazienti, con solo indumenti intimi addosso, è stato rilevato mediante una bilancia elettronica; la statura è stata invece rilevata con lo stadiometro o altimetro a paziente scalzo, con i piedi uniti e le punte leggermente divaricate a formare un angolo di 60° facendo attenzione che le ginocchia non fossero piegate, il peso equamente distribuito e con le braccia pendenti lungo il corpo con i palmi delle mani lungo le cosce. La branca, mobile, doveva esercitare una pressione sufficiente per comprimere i capelli, liberi da trecce, cerchietti e altro che potesse alterare la misurazione.

Tra i parametri antropometrici, è stata valutata anche la circonferenza vita che corrisponde al punto più stretto dell'addome, al termine di una normale espirazione. Infine, i pazienti sono stati sottoposti alla bioimpedenziometria. I farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nel trattamento del DM2 possono avere importanti ripercussioni sulla composizione corporea dei pazienti, motivo per cui si è ritenuto opportuno monitorare i cambiamenti tramite questo metodo²⁸.

La BIA è una metodica impiegata per la determinazione della composizione corporea dei soggetti; in particolare, permette di analizzare la massa magra (free fat mass o FFM), la massa grassa (fat mass o FM) e l'acqua totale (total body water o TBW)²⁹. L'epidemia di obesità in corso ha evidenziato l'importanza della determinazione del grasso corporeo per la salute degli individui nel breve e lungo periodo e la rilevazione di questi parametri è sempre più considerata preziosa nella pratica clinica³⁰. L'impedenziometria misura l'impedenza del corpo a una piccola corrente elettrica ovvero la forza di opposizione al passaggio di una corrente elettrica a bassa potenza ed alta frequenza (50 kHz). L'apparecchiatura consiste in 4 elettrodi da applicare rispettivamente sul dorso delle mani e sul dorso dei piedi. A ciascuno si collega un filo conduttore (2 iniettori e 2 sensori) attraverso cui viene fatta circolare la corrente che, a seconda delle strutture corporee attraversate e delle impedenze associate, subirà un calo di intensità. La risposta ottenuta viene poi trasmessa al trasduttore che raccoglie i dati traducendoli in misure corporee.

La BIA si basa sul principio secondo cui i tessuti biologici si comportano come conduttori, semiconduttori o isolanti. Le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari dei tessuti magri sono ottimi conduttori, mentre osso e grasso sono isolanti, e non sono attraversati dalle correnti. Il corpo risponde come un circuito elettrico ogni qualvolta viene attraversato da correnti elettriche. Quando s'infonde nel corpo una corrente, questa lo attraversa più facilmente se contiene molti fluidi corporei, mentre quando incontra la massa cellulare incontra più resistenza. Le cellule, inoltre, funzionano come dei condensatori per cui producono una capacitanza. Avremo così che una corrente di bassa frequenza, applicata ad un tessuto, passa prevalentemente attraverso i fluidi extracellulari perché, alle basse frequenze, l'impedenza delle membrane cellulari è molto elevata (quindi le misurazioni a bassa frequenza forniscono informazioni sull'acqua extracellulare). Con frequenze più elevate la corrente attraversa tutti i fluidi, extra ed intracellulari (le frequenze più elevate forniscono informazioni sull'acqua intracellulare).

Come anticipato, il tessuto adiposo è un cattivo conduttore, ne consegue che l'impedenza corporea dipende quasi completamente dalla massa magra.

Tra i requisiti richiesti per il test è previsto:

- digiuno da almeno 2 h da alimenti ed alcol in quanto responsabile di una vasodilatazione e redistribuzione dei liquidi corporei;
- riposo da 8-10 h a causa delle modifiche della conduttività in funzione delle variazioni di temperatura legate all'attività fisica;
- assenza di febbre a causa delle modifiche della conduttività in funzione delle variazioni di temperatura e/o vasodilatazione/vasocostrizione;
- assenza di ciclo mestruale;
- assenza di oggetti metallici (elettrodi ben lontani da monili, orologi, bracciali e simili) in quanto potrebbero interferire con l'esame.

Il protocollo di esecuzione del test prevede che il soggetto si sdrai supino con braccia lontano dal corpo e gambe leggermente divaricate. A questo punto l'operatore collocherà quattro elettrodi:

- elettrodi iniettori sul dorso della mano e sul dorso del piede, in posizione centrale e preferibilmente distanti almeno 5 cm dagli elettrodi misuratori;
- elettrodi misuratori sulla bisettrice degli epicondili radio e ulna per l'arto superiore e sulla bisettrice tra malleolo e caviglia per l'arto inferiore.

La misurazione permette di rilevare due parametri: la resistenza (R_z) e la reattanza (X_c). La prima rappresenta la capacità di tutte le strutture biologiche di opporsi al passaggio della corrente elettrica. Nel corpo umano, basse resistenze sono associate a grandi quantità di fluidi corporei mentre elevate resistenze sono associate a livelli di fluidi inferiori. I fluidi sono i principali conduttori del corpo; quando la % di acqua corporea aumenta, aumenta la conduttività del corpo. Poiché l'acqua corporea è contenuta prevalentemente all'interno della FFM, la conduttività del corpo è proporzionale alla quantità della massa magra stessa. La reattanza, conosciuta anche come resistenza capacitativa, è la forza che si oppone al passaggio di una corrente elettrica a causa di una capacità, cioè di un condensatore. Nel corpo umano le membrane cellulari si comportano come dei condensatori (immagazzinano energia per poi cederla). La reattanza è quindi una misura indiretta delle membrane cellulari integre ed è rappresentativa della massa cellulare (body cell mass o BCM).

Attraverso la misurazione, con l'ausilio di co-predittori quali sesso, peso e altezza, si ottengono diversi parametri:

- acqua corporea totale (TBW - *total body water*);
- acqua extracellulare (ECW - *extra cell water*);
- acqua intracellulare (ICW - *intra cell water*);
- massa cellulare (BCM - *body cell mass*);
- massa magra (FFM - *fat free mass*);
- massa grassa (FM - *fat mass*);
- massa muscolare (MM - *muscle mass*).

Al termine degli esami è stato consegnato il programma alimentare che prevedeva una dieta normosodica, ipocalorica (qualora necessaria), e a basso indice glicemico, adattato ad ogni paziente secondo le proprie esigenze ed abitudini. Sono stati consegnati anche dei consigli alimentari e comportamentali al fine di aiutare il paziente a aderire più facilmente al programma.

Le tempistiche di rivalutazione sono state a T0 (ovvero prima dell'inizio o della sospensione con SGLT2 inibitori), a T1 (a un mese dall'inizio o dalla sospensione della stessa), a T3 (a tre mesi dall'inizio o dalla sospensione della stessa) e a T6 (a sei mesi dall'inizio o dalla sospensione della stessa).

I livelli plasmatici di copeptina sono stati dosati con saggio immunoluminometrico ultrasensibile BRAHMS Copeptin sul sistema KRYPTOR Compact Plus (Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germania). Il limite inferiore di rilevazione per questo saggio è pari a 0,7 pmol/L e la sensibilità funzionale del test è >2pmol/L.

3.7 Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state espresse come media come misura di centralità \pm deviazione standard (DS) come misura di variabilità. Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare la distribuzione normale delle variabili quantitative. Sulla base di tale distribuzione, il confronto di variabili continue tra 2 gruppi è stato effettuato mediante Test t di Student (distribuzione normale) o Test Mann-Whitney (distribuzione non normale). Analogamente, il confronto di variabili continue tra più gruppi (> 2) è stato effettuato utilizzando il test ANOVA come test parametrico o il Kruskal-Wallis come test non-

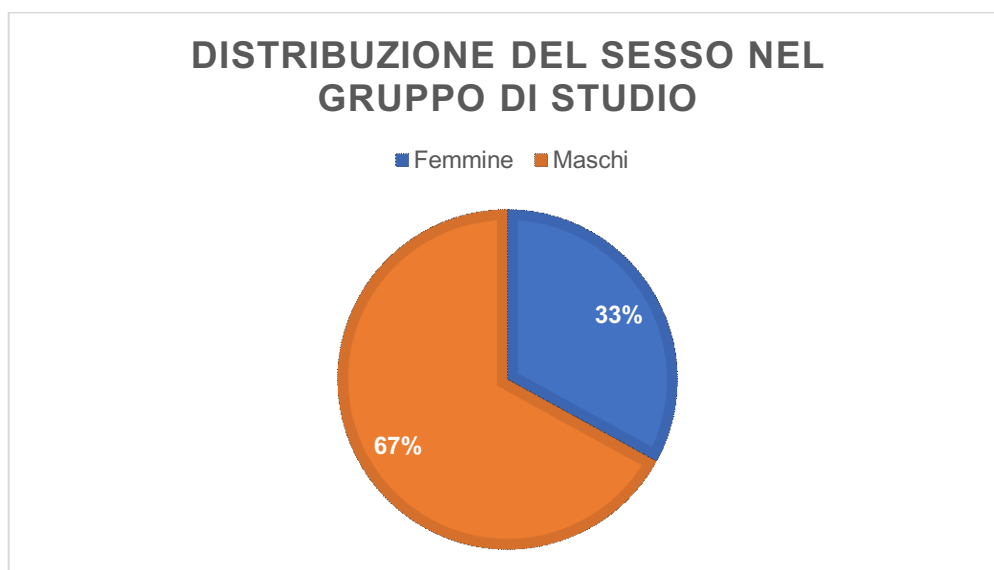
parametrico. Il test chi quadro (χ^2) o il test esatto di Fisher (se appropriato) sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche (qualitative).

Per le analisi di correlazione lineare sono stati utilizzati il coefficiente di regressione β ed il coefficiente non parametrico Rho (ρ) di Spearman. La variazione Δ assoluta delle variabili in studio dalla valutazione basale (T0) alle valutazioni mensili successive (T1, T3 e T6) è stata calcolata mediante sottrazione del valore della variabile alla misurazione meno recente dal valore della stessa variabile alla misurazione più recente. La significatività statistica è stata posta a $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

3.8 Risultati ottenuti

Sono stati inclusi nello studio 27 pazienti affetti da DM2: 18 di sesso maschile (67%) e 9 di sesso femminile (33%) (Figura 5).

Figura 5. Distribuzione del sesso nel gruppo di studio iniziale.

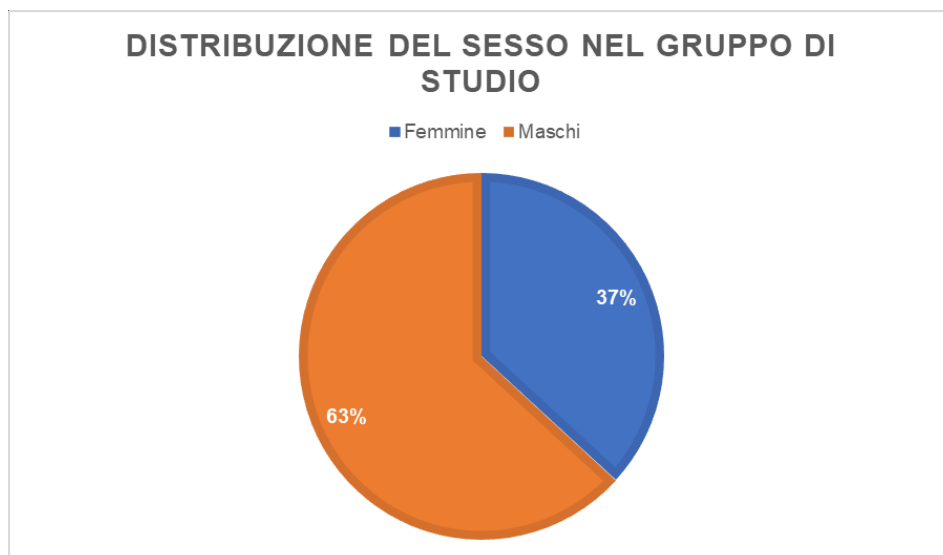


Solo 2 su 27 pazienti sospendevano la terapia con SGLT2-i, mentre i restanti 25 pazienti iniziavano terapia con SGLT2-i e 19 di loro l'hanno proseguita per tutta la durata dello studio. Otto pazienti su 27, tra cui i due pazienti che sospendevano la terapia con SGLT2-i, al

momento della visita in dietetica e nutrizione clinica hanno deciso di abbandonare il protocollo di studio, pertanto sono stati esclusi dallo studio.

Dunque, l'analisi è stata condotta su un totale di 19 pazienti di cui 7 pazienti donne e 12 uomini (Figura 6) che iniziavano tutti la terapia con SGLT2-i.

Figura 6. Distribuzione del sesso nel gruppo di studio finale.

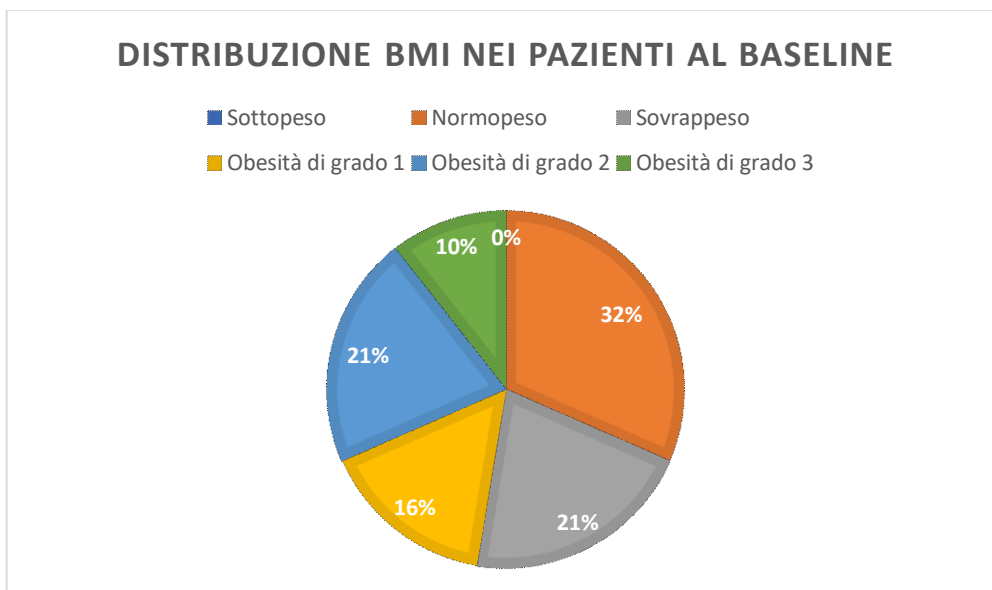


L'età media dei pazienti è di 66 anni \pm 9 anni. L'età media maschile è di 64 anni mentre l'età media femminile è di 68 anni.

Valutazione clinica dei pazienti al baseline

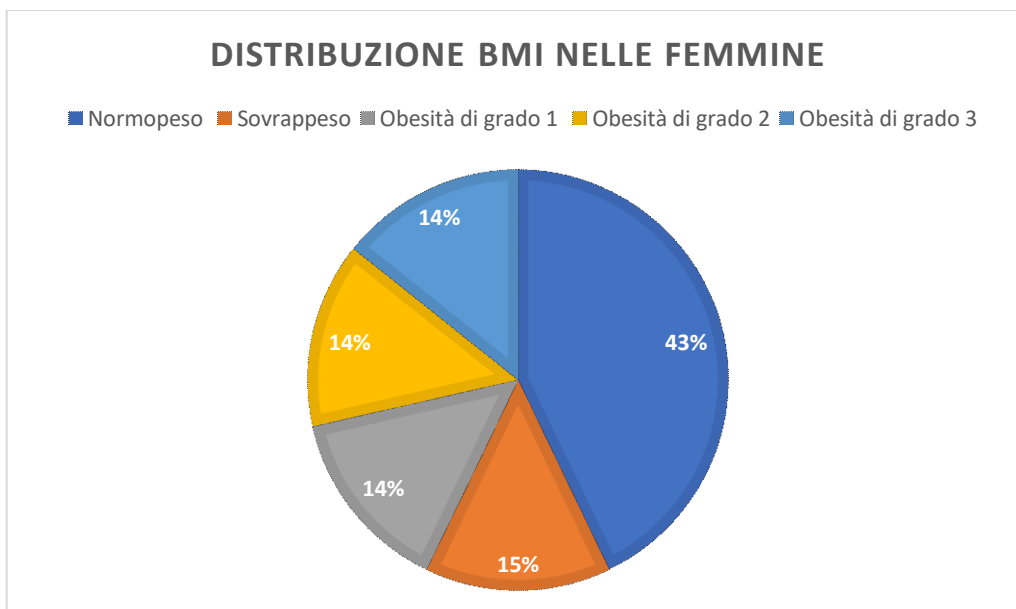
Al baseline la PA sistolica media è di 134,1 \pm 16 mmHg, mentre la PA diastolica media è di 83 \pm 12 mmHg. Non disponiamo della valutazione della pressione arteriosa di 5 pazienti. Sei pazienti sono normopeso (32%), 4 sovrappeso (21%), 9 (47%) obesi ed in particolare 3 rientrano nella prima classe di obesità (16%), 4 nella seconda classe di obesità (21%), 2 nella terza classe di obesità (10%). Nessun paziente è sottopeso (0%). (Figura 7).

Figura 7. Distribuzione del BMI nei pazienti al baseline.



Tra le femmine, 3 sono normopeso (43%), 1 è sovrappeso (14%), 3 sono obese (43%) ed in particolare 1 rientra nella prima classe di obesità (14%), 1 rientra nella seconda classe di obesità (14%) e 1 rientra nella terza classe di obesità (14%) (Figura 8).

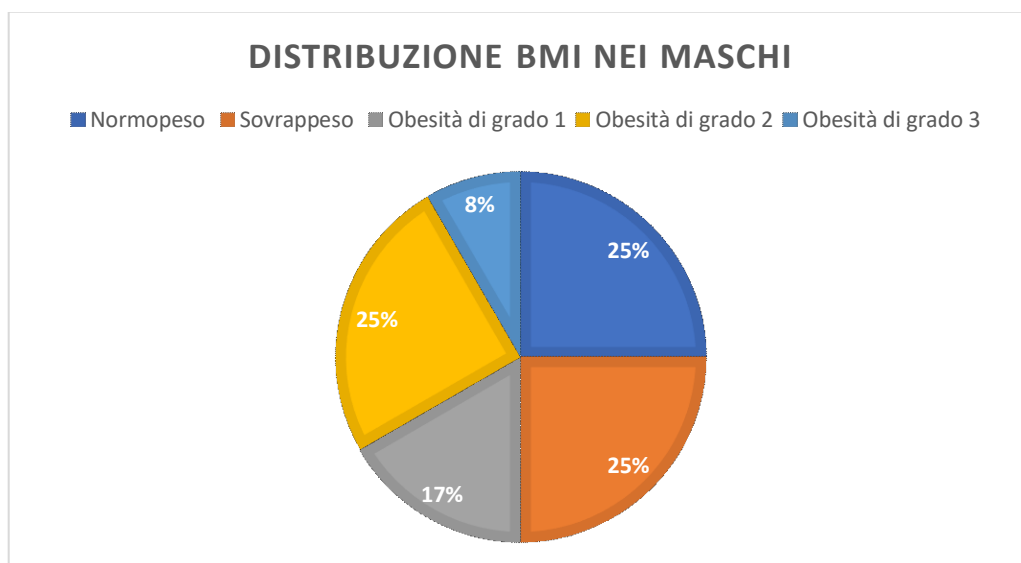
Figura 8. Distribuzione del BMI nelle femmine al baseline.



Nel gruppo di maschi, 3 pazienti sono normopeso (25%), 3 sono sovrappeso (25%), 6 pazienti (50%) sono obesi ed in particolare 2 rientrano nella prima classe di obesità (17%), 3

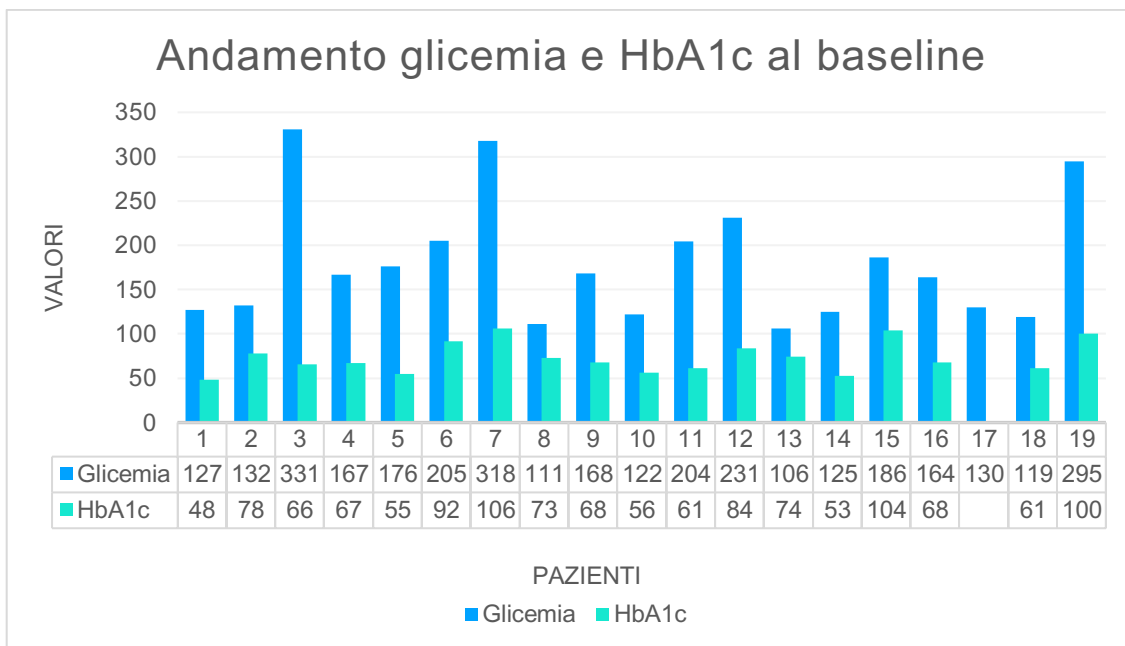
rientrano nella seconda classe di obesità (25%), 1 rientra nella terza classe di obesità (8%) (Figura 9).

Figura 9. Distribuzione del BMI nei maschi al baseline.



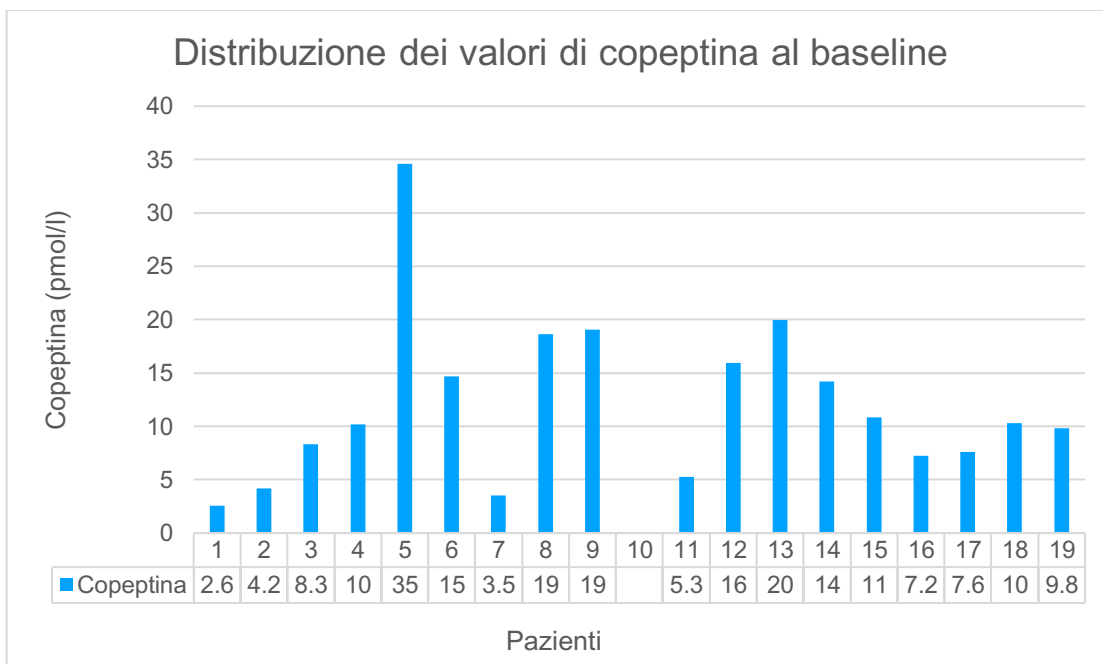
La circonferenza di vita media è di $107,2 \pm 17,68$ cm, nei maschi è di $110,58 \pm 17,23$ cm e nelle femmine è di $101,37 \pm 22,06$ cm. Tutti i pazienti mostrano valori di glicemia a digiuno mattutini elevati (> 100 mg/dl). Il valore mediano è di 167 mg/dl con un range interquartile di 126-204,5 mg/dl. Di un solo paziente non si dispone del valore di HbA1c al baseline, tutti gli altri pazienti presentano valori di HbA1c elevati, ≥ 48 mmol/mol (Figura 10).

Figura 10. Rappresentazione dei valori di glicemia e di HbA1c al baseline nel gruppo in studio.



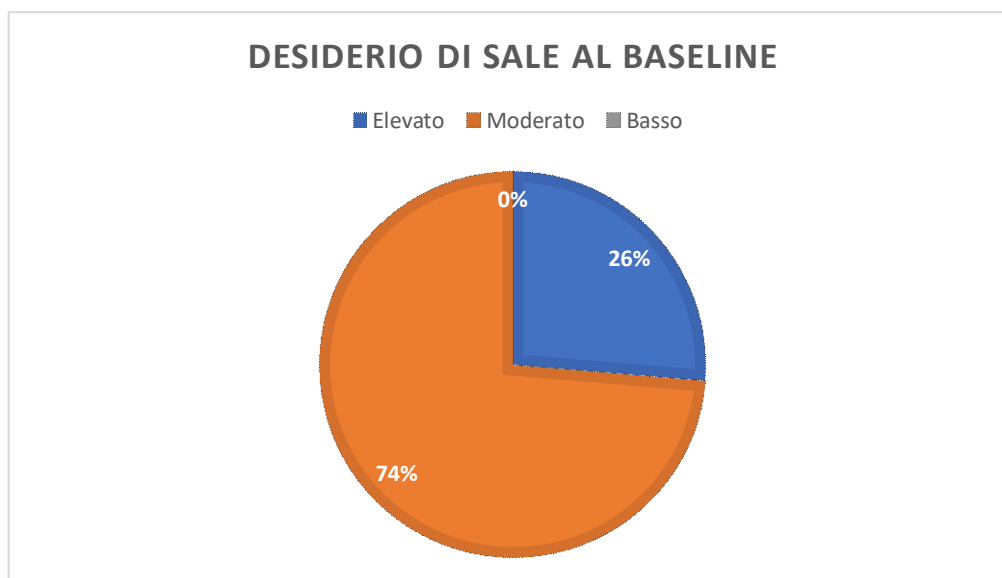
Solo 1 paziente su 19 pazienti presenta valori di sodio al di fuori del range di normalità (134 mEq/L). Il valore mediano è di 140 mEq/L con un intervallo interquartile di 139-141,25 mEq/L. I livelli di coeptina mostrano una grande variabilità nei singoli pazienti (range 0,5-35 pmol/L). Il valore mediano di coeptina è di 10,25 pmol/L, con uno scarto interquartile di 8,32 pmol/L (Figura. 11).

Figura 11. Distribuzione dei valori di coeptina al baseline nel gruppo in studio.



In merito al questionario sul consumo di sale, considerando che punteggi ≤ 5 indicano un basso desiderio di sale, che punteggi >5 e <10 indicano un normale desiderio di sale e che punteggi ≥ 10 indicano un elevato desiderio di sale, 5 pazienti mostrano un elevato salt craving (26%) e 14 un desiderio di sale moderato (74%). Nessun paziente ha uno scarso desiderio di sale (0%) (Figura 12).

Figura 12. Rappresentazione grafica del desiderio di sale dei pazienti al baseline.



Dal questionario sull'introito di liquidi, emerge che la mediana del quantitativo di liquidi ingeriti è 2 L (Figura 13) con un intervallo interquartile di 2– 2,38 L (Figura 14). Dall'analisi della BIA al baseline, si osserva un valore mediano di TBW di 41,4 L con un range interquartile di 35,25 L – 48,3 L (Figura 15).

Figura 13. Distribuzione del quantitativo di liquidi assunto al baseline nel gruppo in studio.

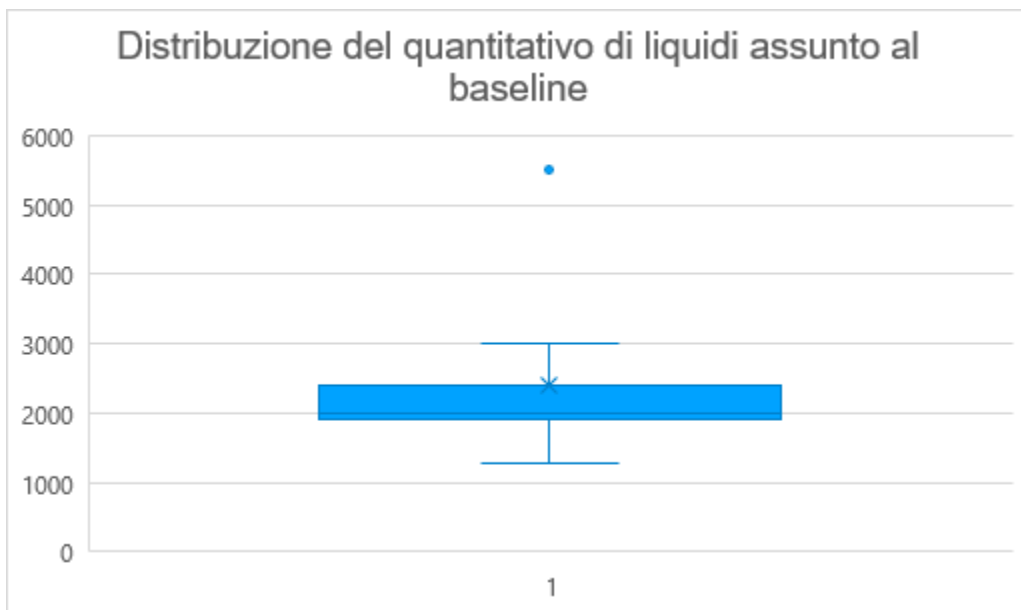


Figura 14. Distribuzione del valore della TBW al baseline nel gruppo in studio.

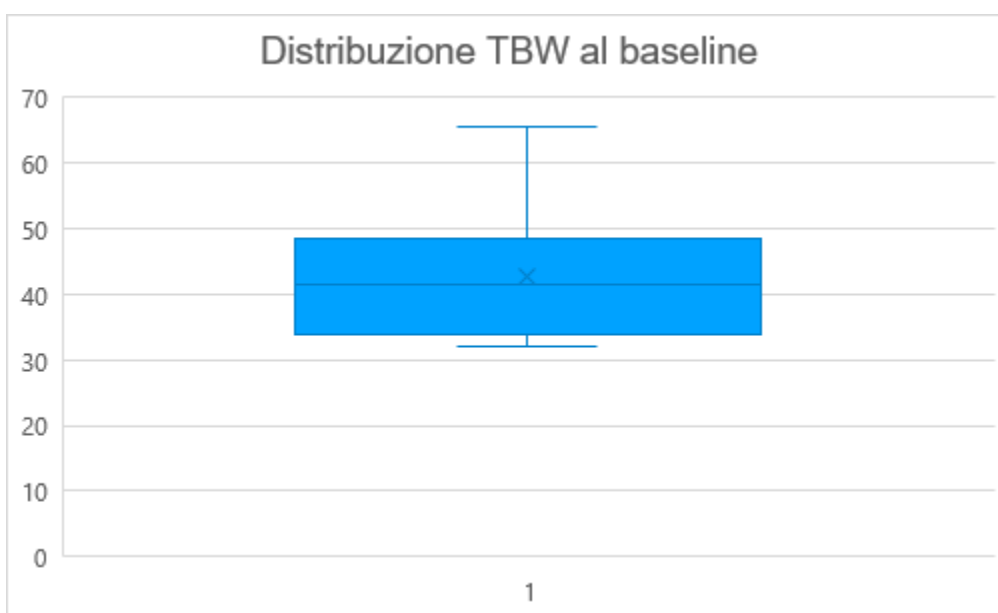
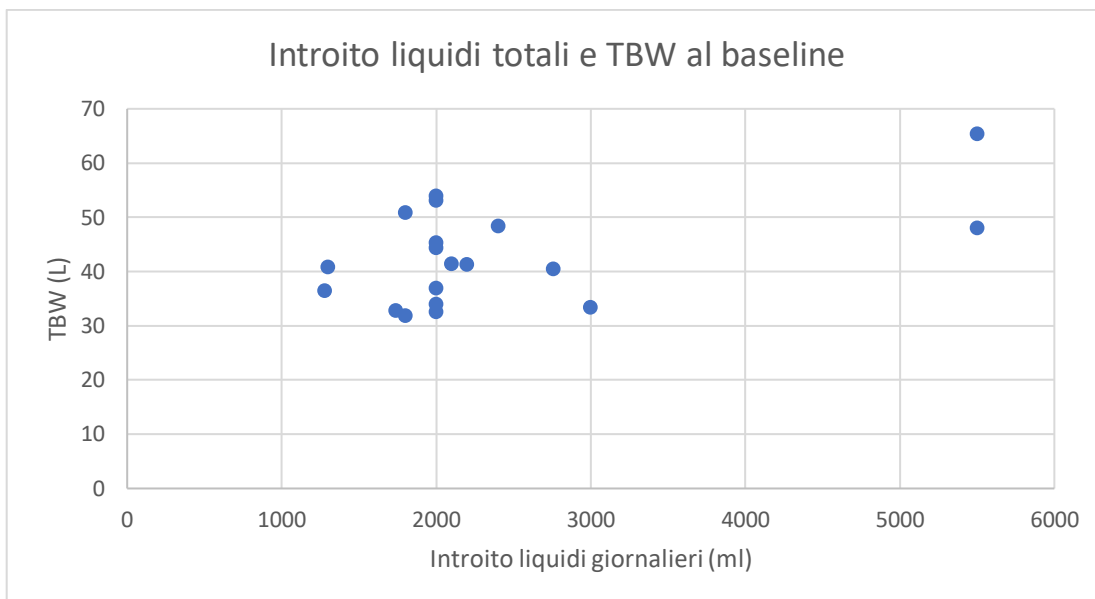


Figura 15. Rappresentazione del quantitativo di liquidi totali e della TBW al baseline nel gruppo in studio.



Per quanto concerne la FM e la FFM, si è osservato un valore medio di FM di $26,68 \pm 12,85$ kg e un valore mediano di 22,6 kg con un range interquartile di 15,95 kg- 35,8 kg (Figura 16). Per la FFM si è invece osservato un valore medio di $57,96 \pm 12,07$ kg, un valore mediano di 56,3 kg con un range interquartile di 48 kg-64,9 kg (Figura 17-18).

Figura 16. Distribuzione del valore della FM al baseline nel gruppo in studio.

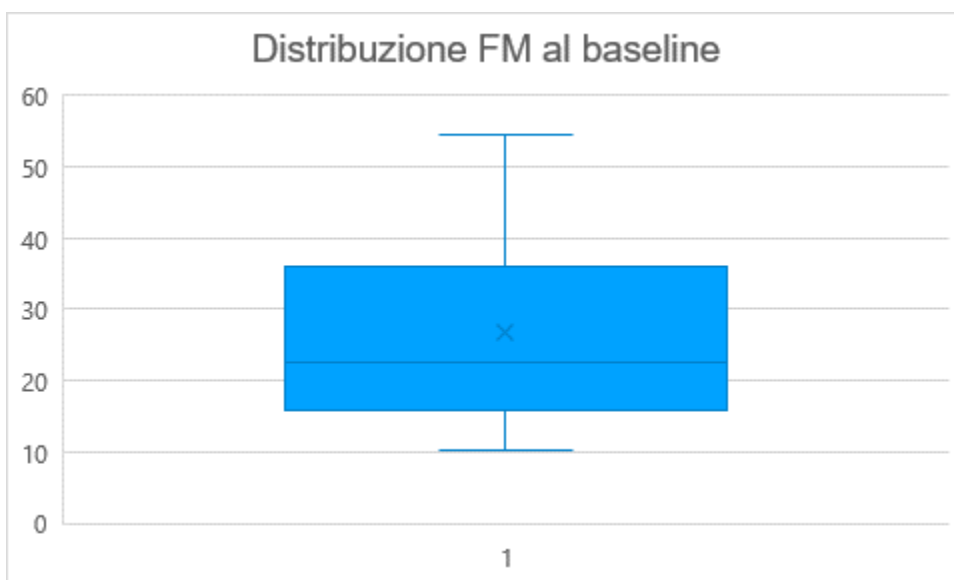


Figura 17. Distribuzione del valore della FFM al baseline nel gruppo in studio.

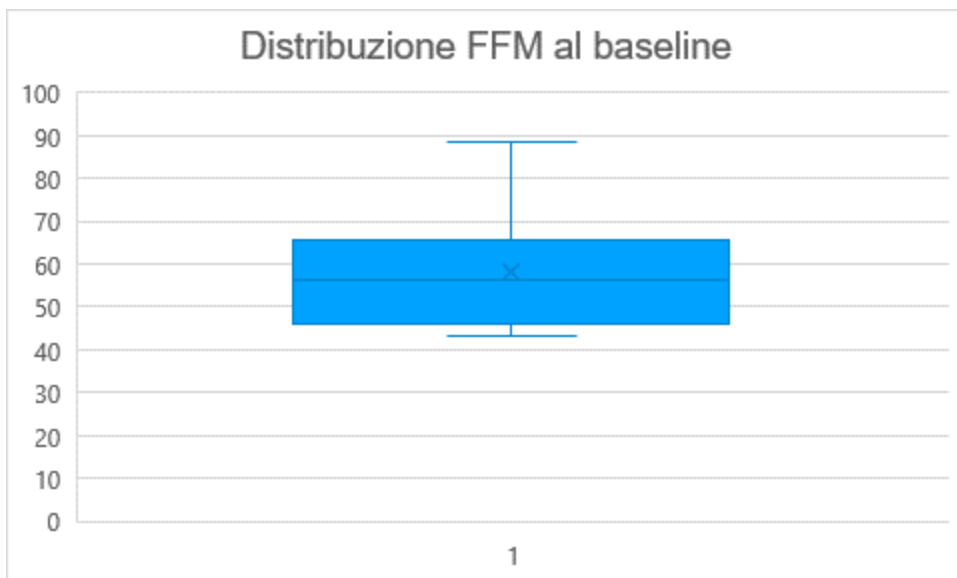
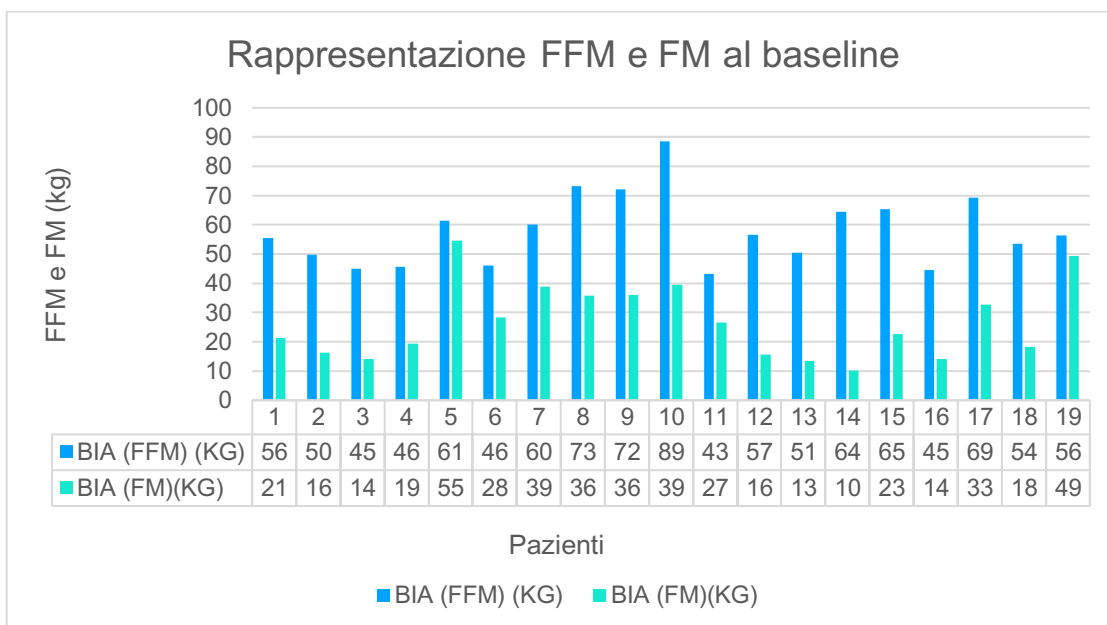


Figura 18. Rappresentazione della distribuzione della FM e della FFM al baseline nel gruppo in studio.

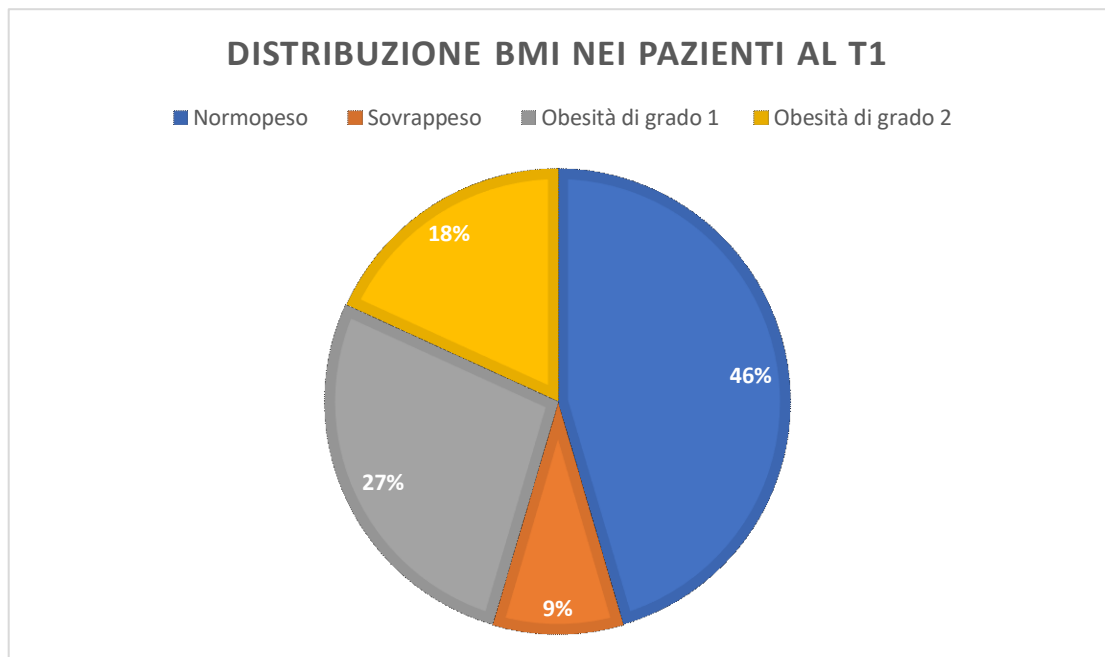


Valutazione clinica dei pazienti al T1 e variazioni rispetto al baseline.

Purtroppo, disponiamo della valutazione biochimica ad 1 mese di un solo paziente su 19 mentre 10 pazienti su 19 hanno ripetuto ad un mese il questionario del salt craving e dell'introito idrico e sono stati sottoposti nuovamente a BIA. Dell'unico paziente di cui disponiamo dei risultati biochimici ad 1 mese di distanza dall'inizio della terapia con SGLT2-i, abbiamo osservato una netta riduzione dei valori di glicemia (132 vs 161 mg/dl) e di HbA1c (57 vs 78 mmol/mol), un aumento dei valori di sodiemia (143 vs 140 mEq/l) e di copeptina (8,74 vs 4,2 pmol/l). Nello stesso paziente si osservano un lieve rialzo dei valori pressori, pur mantenendosi nel range di normalità (130/80 mmHg vs 110/70 mmHg al baseline) ed una riduzione del BMI (21,6 vs 23 Kg/m²) e della circonferenza vita (82 vs 87 cm). Il salt craving (10/19) è aumentato di solo un punto, mantenendosi all'interno del range del consumo medio. I dati BIA mostrano una riduzione del TBW (36,1 vs 36,5 l) ed una riduzione della FM (12,5 vs 16,2 kg) con un valore pressoché stazionario di FFM (49,6 vs 49,9kg).

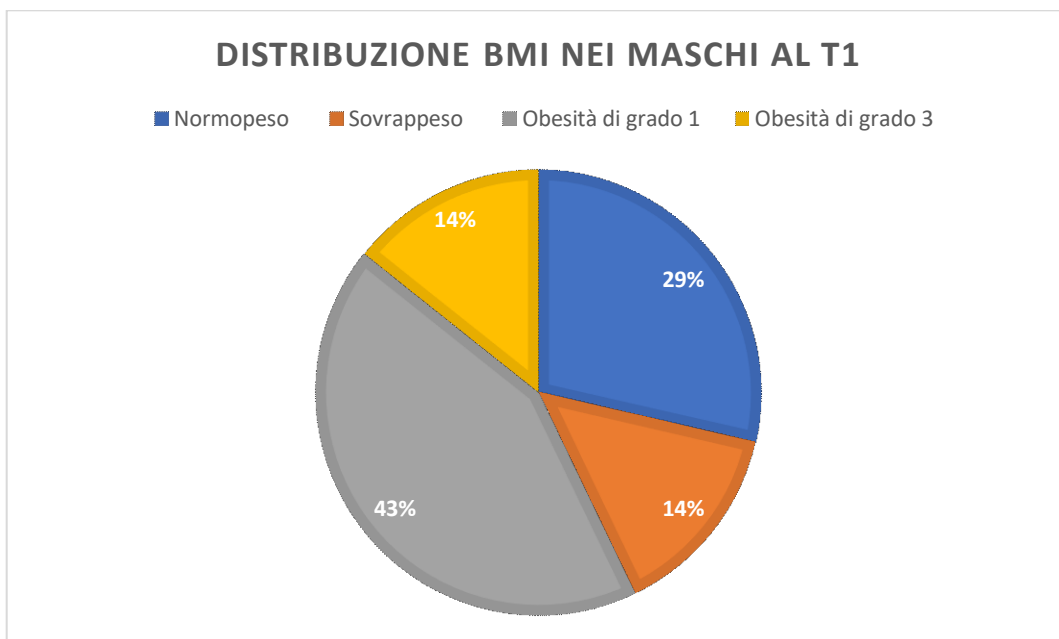
A T1 disponiamo del valore di BMI di soli 11 pazienti (7 M, 4 F), di cui 5 pazienti sono normopeso (46%), 1 sovrappeso (9%), 3 rientrano nella prima classe di obesità (27%), 2 nella terza classe di obesità (18%) (Figura 19).

Figura 19. Distribuzione del BMI nei pazienti al T1.



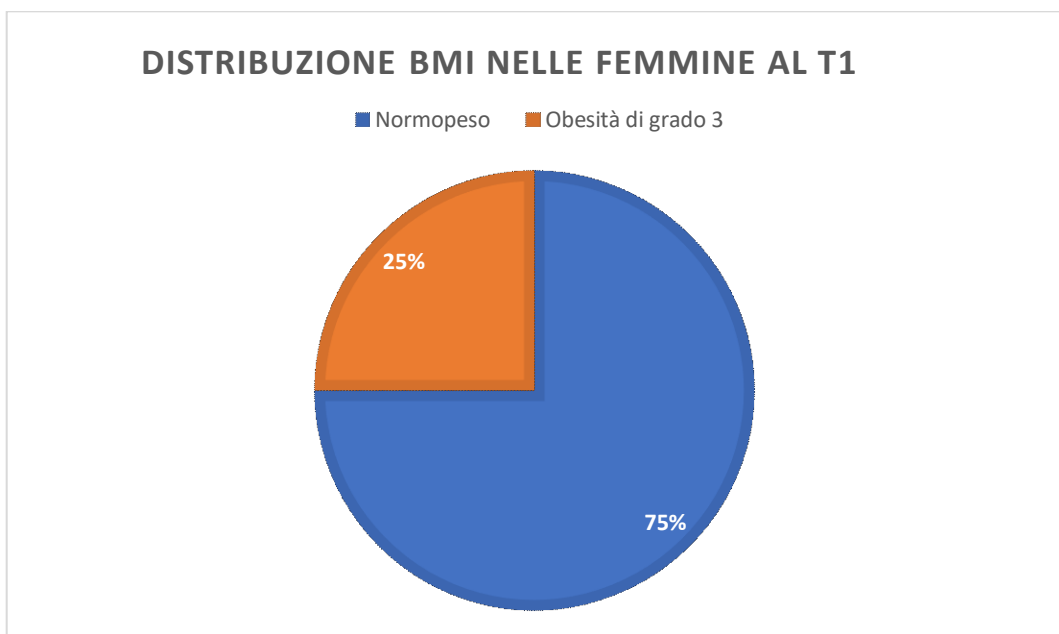
Tra i maschi, 2 sono normopeso (29%), 1 sovrappeso (14%), 3 rientrano nella prima classe di obesità (43%), 1 rientra nella terza classe di obesità (14%) (Figura 20).

Figura 20. Distribuzione del BMI nei maschi al T1.



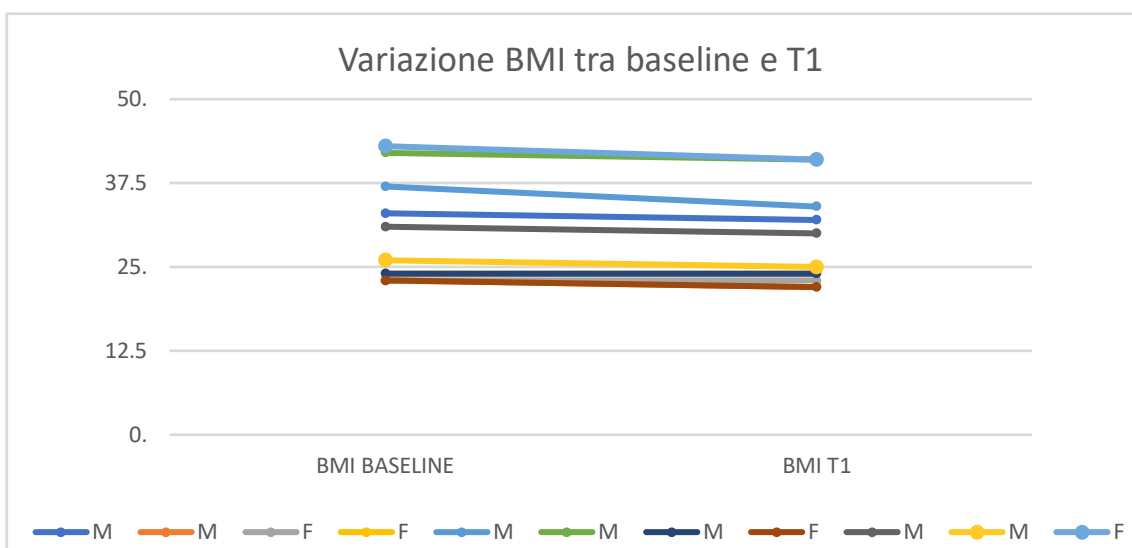
Tra le femmine, 3 sono normopeso (75%) e 1 rientra nella terza classe di obesità (25%) (Figura 21).

Figura 21. Distribuzione del BMI nelle femmine al T1.



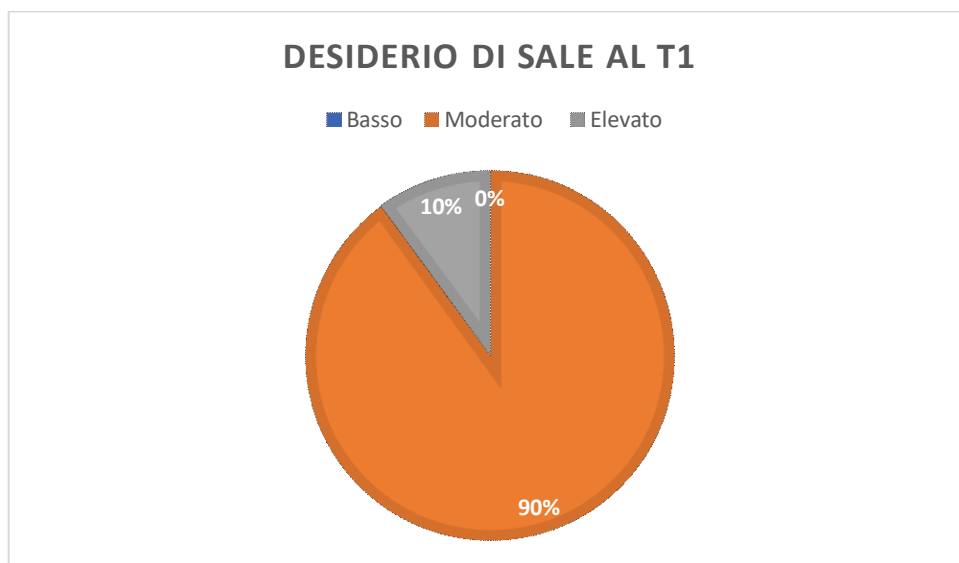
Otto pazienti hanno ridotto il loro BMI, mentre in 3 pazienti il BMI non si è modificato ma nessun paziente ha cambiato classe di BMI (Figura 22).

Figura 22. Variazione del BMI tra il baseline e il T1.



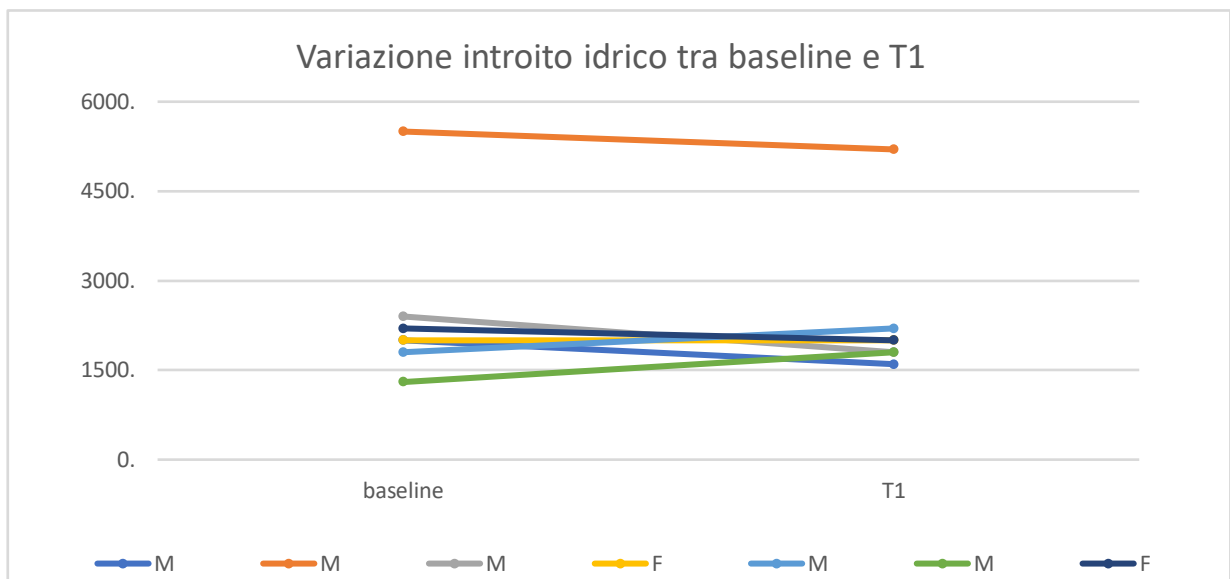
Il dato della circonferenza vita media è disponibile in soli 7 pazienti (4 M, 3 F) con una media è di $98 \pm 12,86$ cm. Nei maschi è di $95,75 \pm 13,72$ cm e nelle femmine di $99,66 \pm 16,5$ cm. Per quanto concerne il salt craving, 10/19 pazienti hanno ripetuto il questionario a distanza di un mese e di questi 1 solo paziente (10%) mostra un elevato salt craving mentre i restanti 9 (90%) mostrano un desiderio di sale moderato. Nessuno mostra un basso desiderio di sale (Figura 23).

Figura 23. Distribuzione del desiderio di sale tra i pazienti al T1.



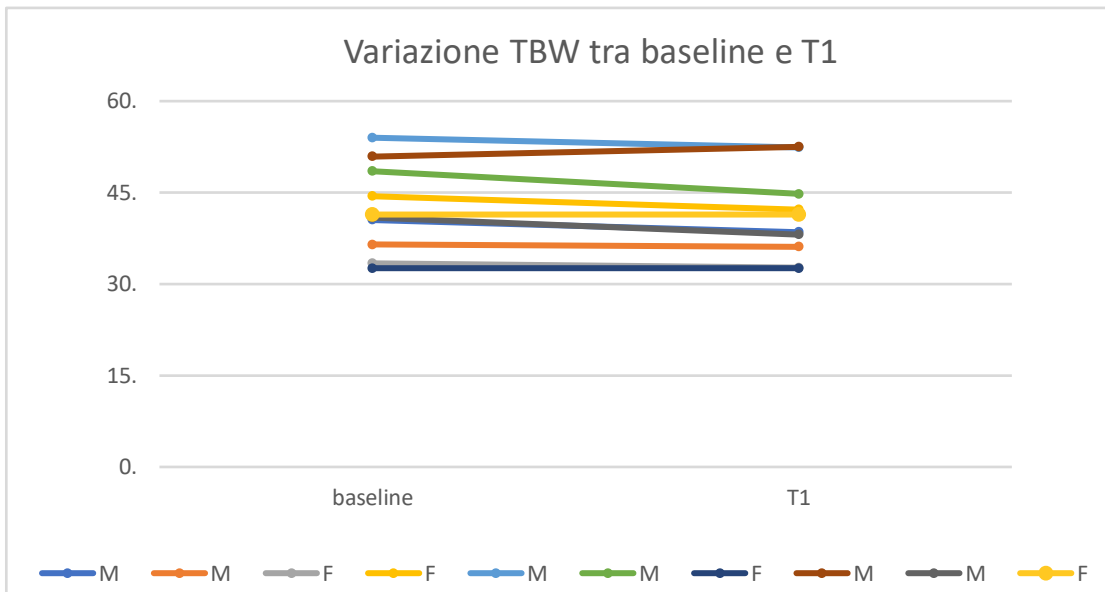
Due pazienti su 10 hanno ridotto il loro salt craving passando dalla categoria elevata a moderata, gli altri 8 pazienti sono rimasti all'interno della stessa categoria del baseline. Sette pazienti hanno effettuato il questionario dell'introito idrico, e la mediana del quantitativo di liquidi ingeriti è di 2 L/die con un range interquartile di 1,8 L-2,1 L. In 4 su 7 il quantitativo di liquidi ingerito si è ridotto, in 2 pazienti su 7 è aumentato ed in 1 paziente è rimasto invariato. (Figura 24).

Figura 24. Variazione dell'introito di liquidi tra il baseline e il T1.



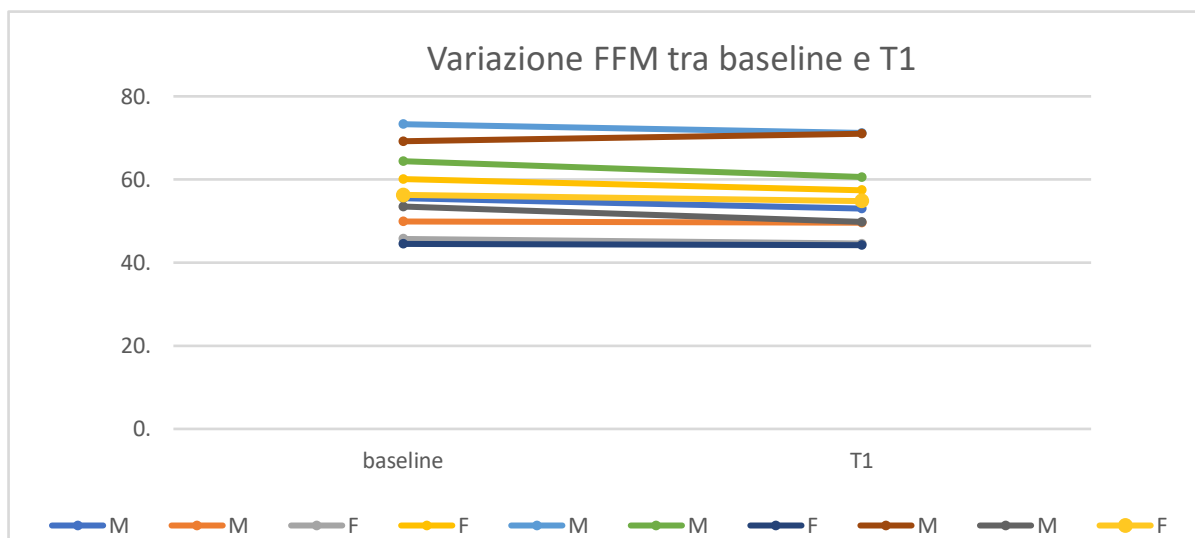
Dieci pazienti hanno eseguito la BIA a T1. Il valore mediano alla BIA di TBW è di 39,95 L con range interquartile di 36,6 L- 44,15 L, di FM di 20,85 kg con range interquartile di 15,17 kg-32,57 kg, di FFM di 53,9 kg con range interquartile di 49,65 kg-59,8 kg. L'acqua corporea totale (TBW) è rimasta imm modificata in 2 pazienti, in 1 paziente è aumentata e diminuita nei restanti 7 pazienti (Figura 25).

Figura 25. *Variazione della TBW tra il baseline e il T1. tra il baseline e il T1.*



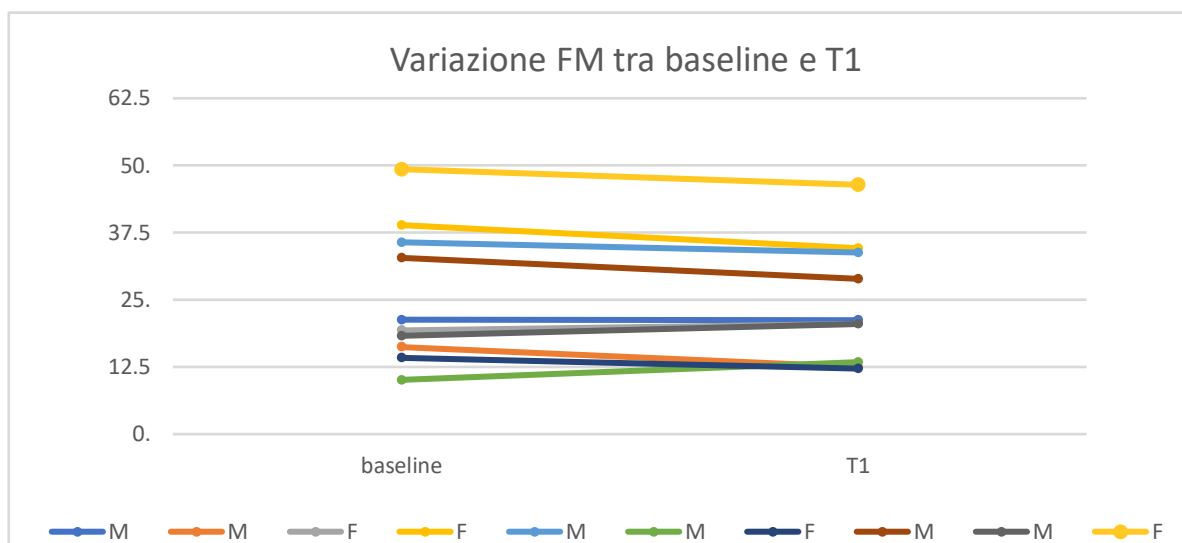
La massa magra (FFM) è diminuita in tutti i pazienti eccetto uno (Figura 26).

Figura 26. *Variazione della FFM tra il baseline e il T1.*



La massa grassa (FM) è diminuita in 7 pazienti su 10 ed è aumentata in soli 3 pazienti. Tuttavia, il BMI di questi 3 pazienti è rimasto stabile dal baseline a T1 in 2 su 3 pazienti mentre il terzo paziente ha avuto una riduzione del BMI dal baseline al T1 (25 vs 26 kg/m²) (Figura 27).

Figura 27. *Variazione della FM tra il baseline e il T1.*

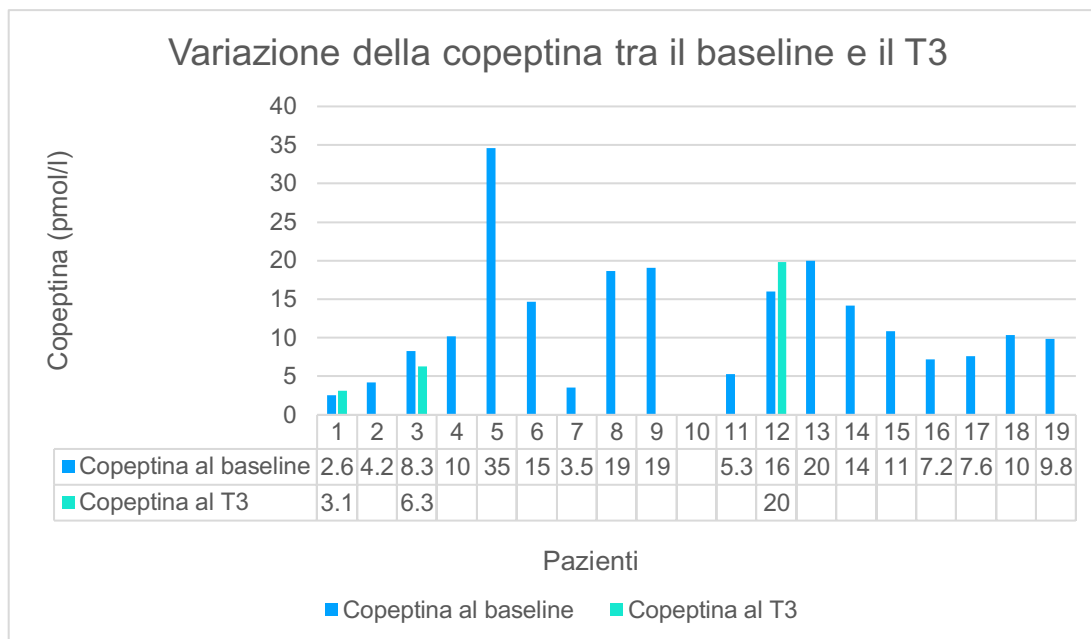


Valutazione clinica dei pazienti al T3 e variazioni rispetto al baseline ed al T1.

Dei tre pazienti di cui disponiamo dei risultati biochimici a 3 mesi di distanza dall'inizio della terapia con SGLT2-i, due hanno una valutazione biochimica completa mentre nel terzo disponiamo solo del valore della coceptina (Figura 28).

Nei due pazienti abbiamo osservato una netta riduzione dei valori di glicemia (106 vs 127 mg/dl per il primo paziente e 135 vs 331 mg/dl per il secondo) e di glicata (47 mmol/mol vs 48 mmol/mol per il primo e 63 mmol/mol vs 66 mmol/mol per il secondo), un aumento dei valori di sodiemia (141 vs 139 mEq/l) ed un aumento del valore di coceptina nel primo paziente (3,1 pmol/l vs 2,57 pmol/l) e una riduzione del valore di coceptina nel secondo paziente (6,28 vs 8,3 pmo/l). In entrambi i pazienti si è osservata una riduzione della PAD rispetto al baseline (80 vs 100 mmHg e 70 vs 90 mmHg) mentre la PAS è invariata. Per quanto concerne il peso ed il BMI, sono diminuiti entrambi i valori. Nel primo paziente si osserva un calo ponderale fino a 69,7 kg rispetto a 74,2 kg al T1 e 76,8 kg al baseline ed il BMI è diminuito a 29,7 kg/m² rispetto a 32,8 kg/m² al baseline e 31,7 kg/m² al T1. Anche la circonferenza vita si è ridotta (98 cm vs 105 cm al baseline). Nel secondo paziente, al contrario, si è osservato un aumento ponderale (64 kg rispetto 59,4 kg al baseline e T1), con un aumento del BMI (24,5 kg/m² vs 22,7 kg/m² al baseline e al T1). Anche la sua circonferenza vita è aumentata (88 cm vs 86 cm al baseline e al T1). Del terzo paziente di cui disponiamo solo del valore di coceptina, si è osservato un aumento rispetto al baseline (19,79 vs 15,97 pmol/l).

Figura 28. Variazione della copeptina tra il baseline e il T3 nei pazienti di cui disponiamo la valutazione biochimica.



Il salt craving è rimasto invariato nel primo paziente mentre si è ridotto di due punti nel secondo (7 vs 9 punti) ma, nonostante ciò, non vi è stata modifica della classe di appartenenza.

I dati BIA mostrano per il primo paziente una riduzione del TBW (38 L vs 38,5 L al T1 e 40,5 L al baseline), una riduzione della FFM (53,2 kg vs 53 kg al T1 e 55,5 kg al baseline) e una riduzione della FM (16,5 kg vs 21,2 kg al T1 e 21,3 kg al baseline). Per l'altro paziente si è osservato un lieve aumento della TBW (32,9 L vs 32,6 L al baseline), un aumento della FFM (45,1 kg vs 44,9 kg al baseline) e un aumento della FM (18,9 kg vs 14,1 kg al baseline).

Tabella 3: Tabella esplicativa che mostra l'andamento al baseline e al T3 dei pazienti di cui si dispone della valutazione biochimica.

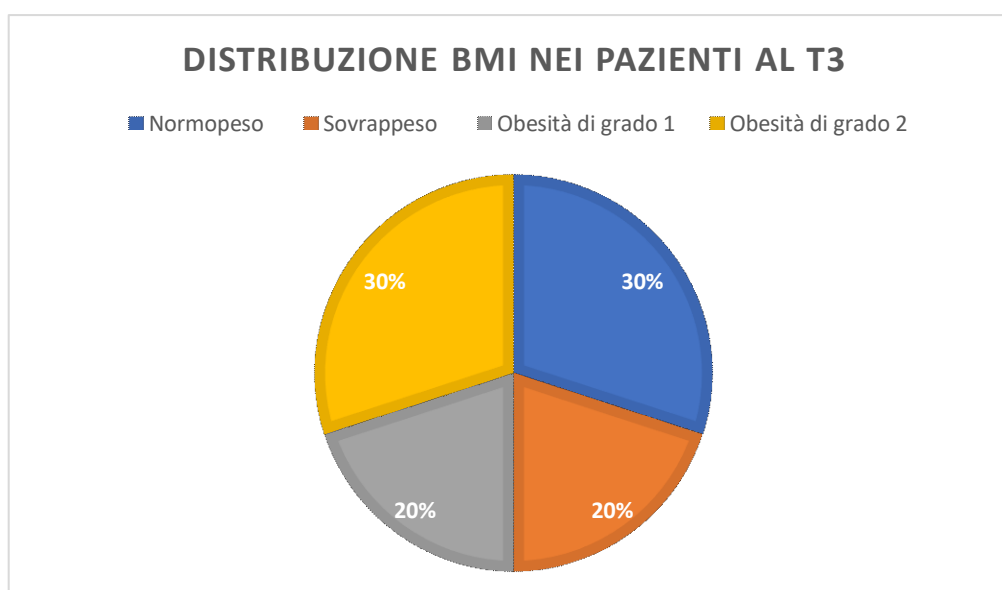
	PAS baseline (mmHg)	PAS T3 (mmHg)	PAD baseline (mmHg)	PAD T3 (mmHg)	BMI baseline (kg/m ²)	BMI T3 (kg/m ²)	Circ.vita baseline (cm)	Circ. vita T3 (cm)
Pz. 1	140	140	100	80	32,8	29,7	105	98
Pz. 2	130	135	90	70	22,7	24,5	86	88

	Glicemia baseline (mg/dl)	Glicemia T3 (mg/dl)	HbA1c baseline (mmol/mol)	HbA1c T3 (mmol/mol)	Copeptina baseline (pmol/L)	Copeptina T3 (pmol/L)
<i>Pz.1</i>	127	106	48	47	2,57	3,1
<i>Pz.2</i>	331	135	66	63	8,3	6,28
<i>Pz.3</i>					15,97	19,79

	TBW baseline (L)	TBW T3 (L)	FFM baseline (kg)	FFM T3 (kg)	FM baseline (kg)	FM T3 (kg)
<i>Pz. 1</i>	40,5	38	55,5	53,2	21,3	16,5
<i>Pz. 2</i>	32,6	38,6	44,9	45,1	14,1	18,9

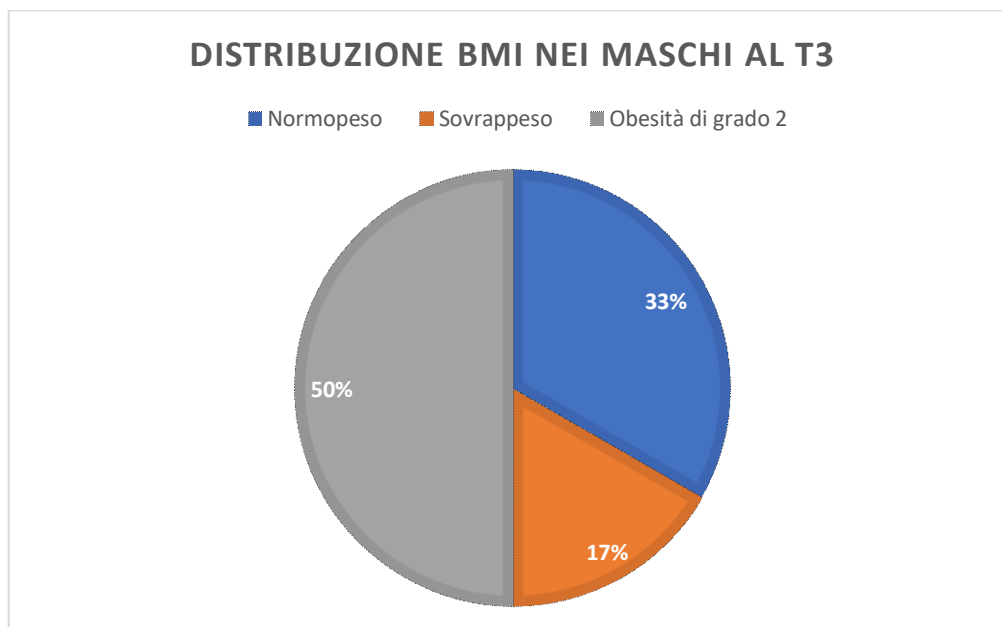
Dei 10 pazienti valutati a T3 (6 M, 4 F), 3 sono normopeso (30%), 2 sono sovrappeso (20%), 2 rientrano nella prima classe di obesità (20%) e 3 rientrano nella seconda classe di obesità (20%) (Figura 29).

Figura 29. Distribuzione del BMI nei pazienti al T3.



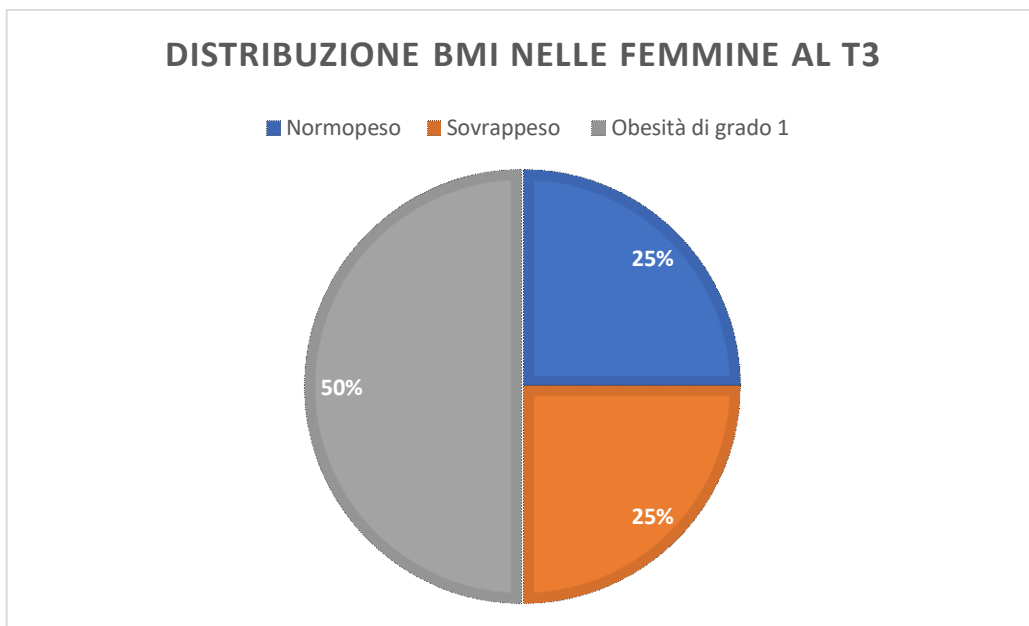
Tra i maschi, due sono normopeso (33%), 1 è sovrappeso (17%) e 3 rientrano nella seconda classe di obesità (50%) (Figura 30).

Figura 30. Distribuzione del BMI nei maschi al T3.



Tra le femmine, 1 è normopeso (25%), 1 è sovrappeso (25%) e 2 rientrano nella prima classe di obesità (50%) (Figura 31).

Figura 31. Distribuzione del BMI nelle femmine al T3.



Di 3 dei 10 pazienti, disponiamo anche della valutazione a T1; i restanti 7 sono stati valutati al baseline e al T3 (Figura 32). Del totale dei pazienti valutati al T3 rispetto al baseline, 8 pazienti hanno ridotto il loro BMI, mentre 2 pazienti lo hanno aumentato. Tre pazienti hanno cambiato classe di BMI (Figura 33).

Figura 32. *Variazione del BMI tra il baseline, il T1 e il T3 dei pazienti di cui si dispone di tutte le valutazioni.*

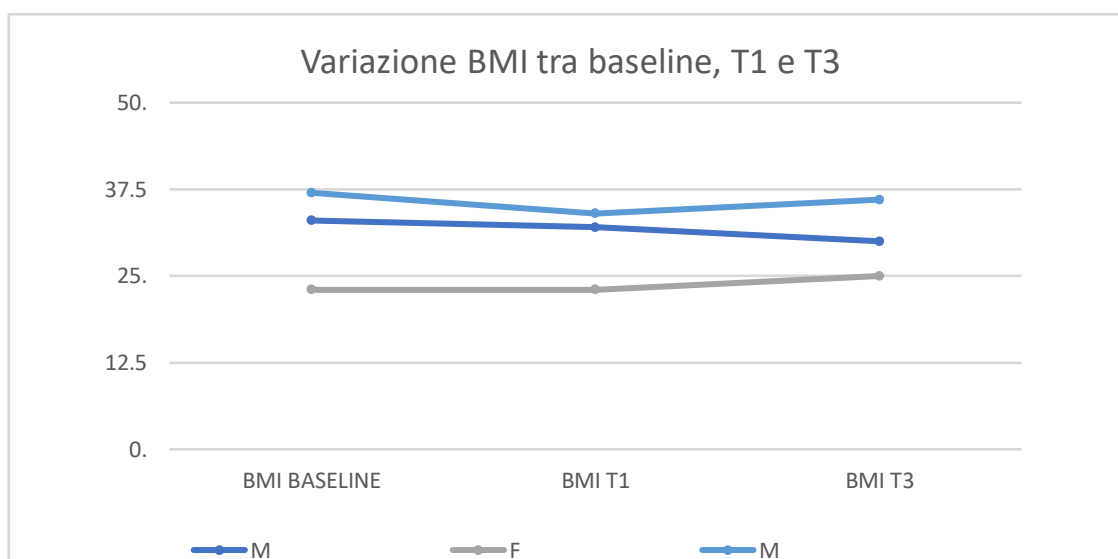
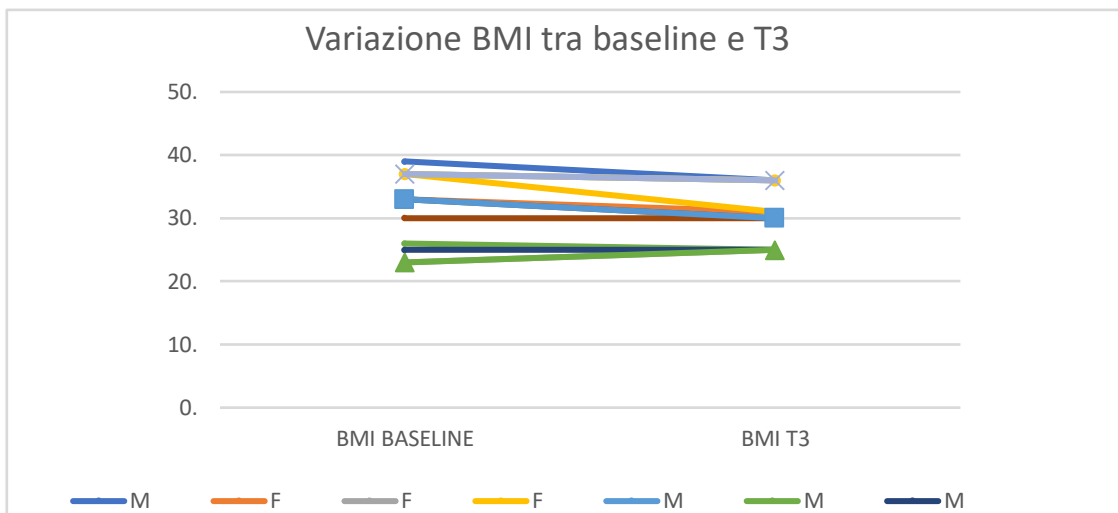
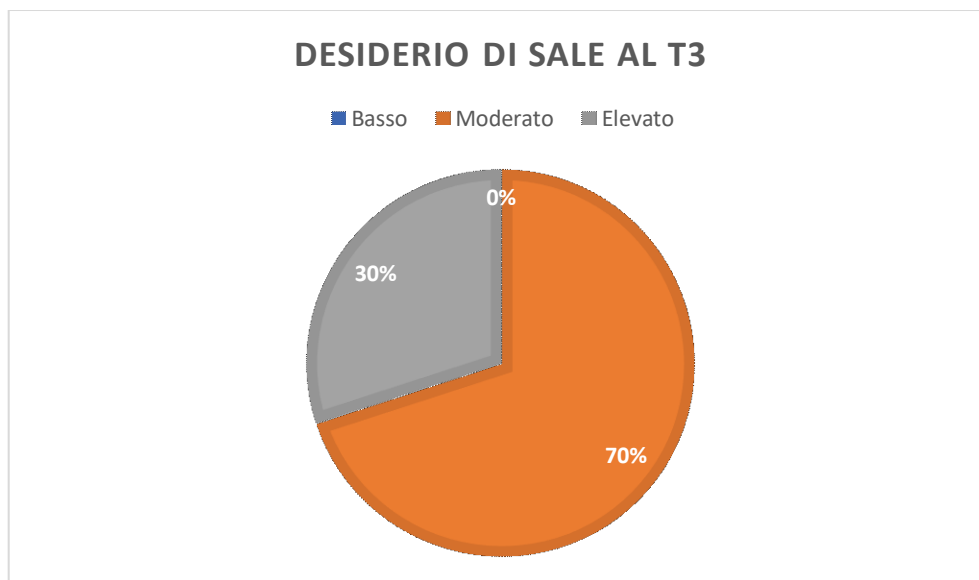


Figura 33. *Variazione del BMI tra baseline e T3 di tutti e 10 i pazienti. Non ci sono state differenze statisticamente significative.*



Il dato della circonferenza vita media è disponibile in soli 7 pazienti (4 M, 3F) con una media è di $96,7 \pm 8,7$ cm. Nei maschi è di $100 \pm 10,23$ cm mentre nelle femmine è di $92,33 \pm 4,5$ cm. Per quanto concerne il salt craving, 10/19 pazienti hanno ripetuto il questionario a distanza tre mesi: 3 pazienti mostrano un elevato salt craving (30%) e i restanti 7 un desiderio di sale moderato (70%). Nessuno mostra un basso desiderio di sale (Figura 34).

Figura 34. Distribuzione del desiderio di sale tra i pazienti al T3.



Tre pazienti su 10 hanno mantenuto lo stesso punteggio del salt craving, 4 su 10 hanno ridotto il salt craving ma solo 1 è passato dalla categoria elevata a quella moderata e gli altri 3

pazienti hanno aumentato il loro salt craving di cui 2 sono passati dalla categoria moderata a quella elevata (Tabella 3).

Tabella 3: Tabella esplicativa che mostra l'andamento del desiderio di sale dei pazienti valutati a T3.

	Classe al baseline	Classe al T1	Classe al T3
Paziente 1	Elevato		Elevato
Paziente 2	Moderato		Moderato
Paziente 3	Moderato		Elevato
Paziente 4	Moderato		Moderato
Paziente 5	Moderato		Moderato
Paziente 6	Moderato	Moderato	Moderato
Paziente 7	Moderato	Moderato	Elevato
Paziente 8	Moderato		Moderato
Paziente 9	Elevato		Moderato
Paziente 10	Moderato		Moderato

Tutti i 10 pazienti hanno effettuato il questionario dell'introito idrico a T3 ma di soli 3 pazienti disponiamo dei dati anche del T1 (Figura 35). Dei 10 pazienti valutati a T3, 7 hanno ridotto il quantitativo di liquidi ingeriti mentre nei restanti è aumentato (Figura 36). La mediana del quantitativo di liquidi ingeriti è di 2 L/die con range interquartile di 1,62 L- 2,42 L, la media di $3,45 \pm 0,477$ L.

Figura 35. Variazione dell'introito idrico tra il baseline, T1 e T3 dei tre pazienti di cui disponiamo di tutte le valutazioni.

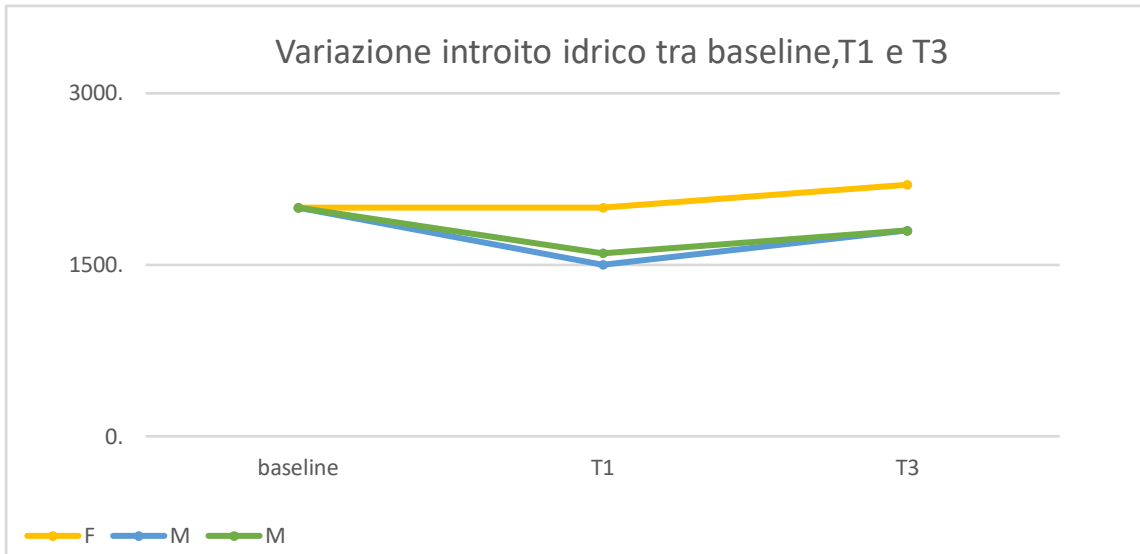
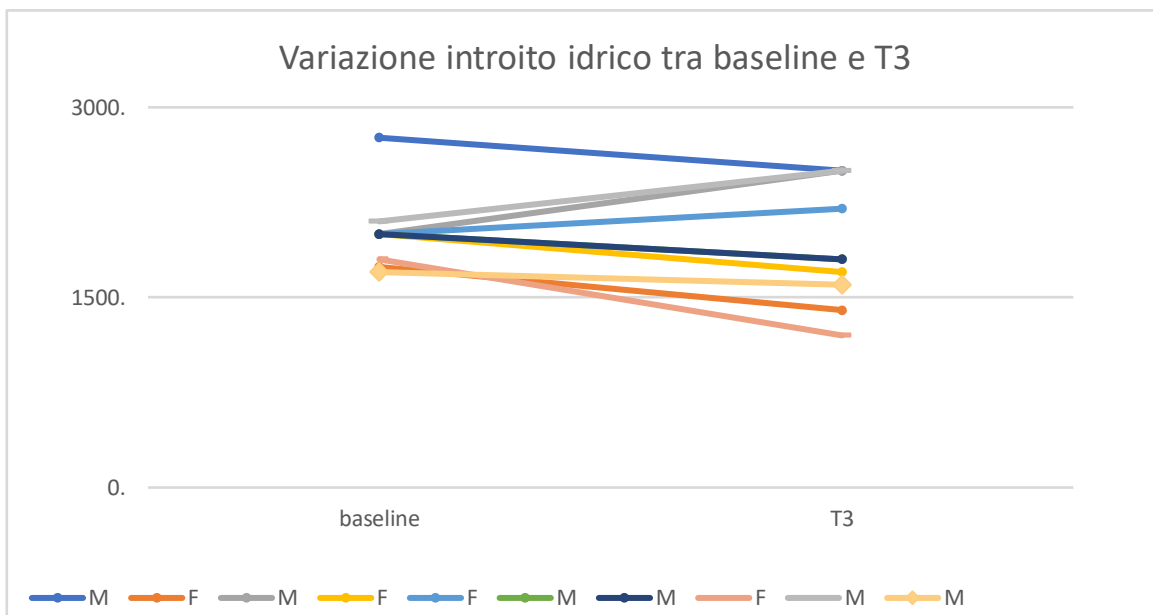


Figura 36. Variazione dell'introito di liquidi tra il baseline e il T3 di tutti e 10 i pazienti.



Nove pazienti hanno eseguito la BIA a T3. Di 3 pazienti disponiamo dei dati alla BIA di tutte le valutazioni (baseline, T1, T3) mentre nei restanti solo al baseline e T3. Il valore mediano alla BIA di TBW è di 40,8 L con un range interquartile di 38 L- 45,1 L e media di $41,5 \pm 7,05$ L. Il valore mediano della FM è di 28,3 kg con range interquartile 16,5 kg- 36,1 kg e la media di $28,46 \pm 12,86$ kg mentre per quanto riguarda la FFM il valore mediano è di 53,2 kg con range interquartile di 49,2 kg-60,2 kg e la media di $53,81 \pm 8,5$ kg.

L'acqua corporea totale (TBW) è lievemente aumentata in 3 pazienti mentre nei restanti 6 si è ridotta. La figura 37 mostra la variazione della TBW tra il baseline e il T3 mentre la figura

38 approfondisce i dati dei pazienti di cui si dispone delle valutazioni sia al baseline che al T1 e al T3.

Figura 37. *Variazione della TBW tra baseline e T3.*

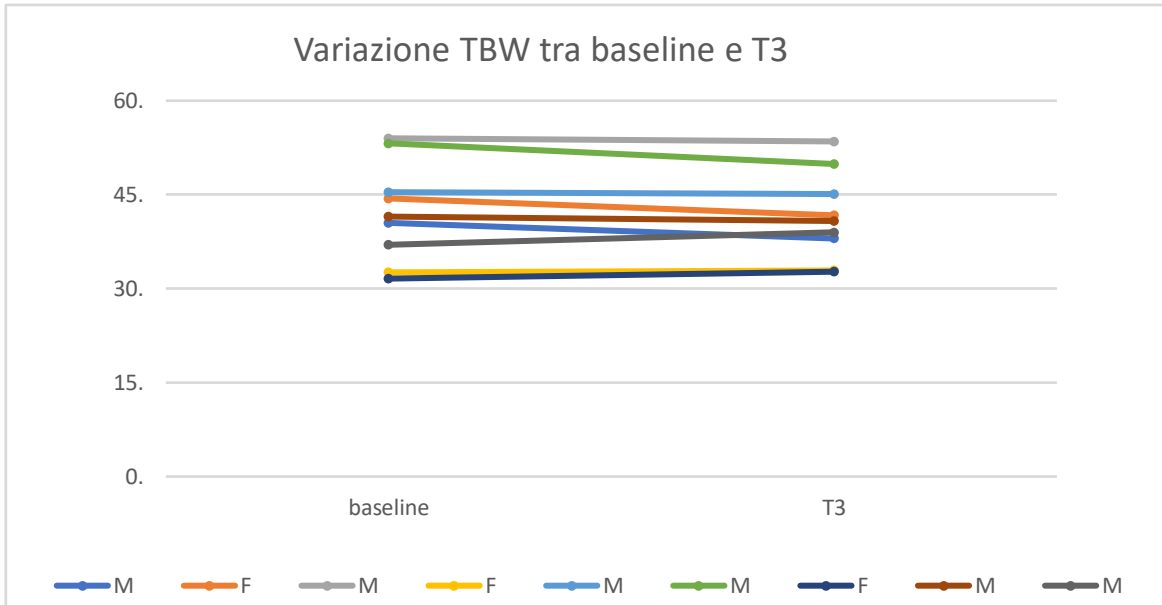
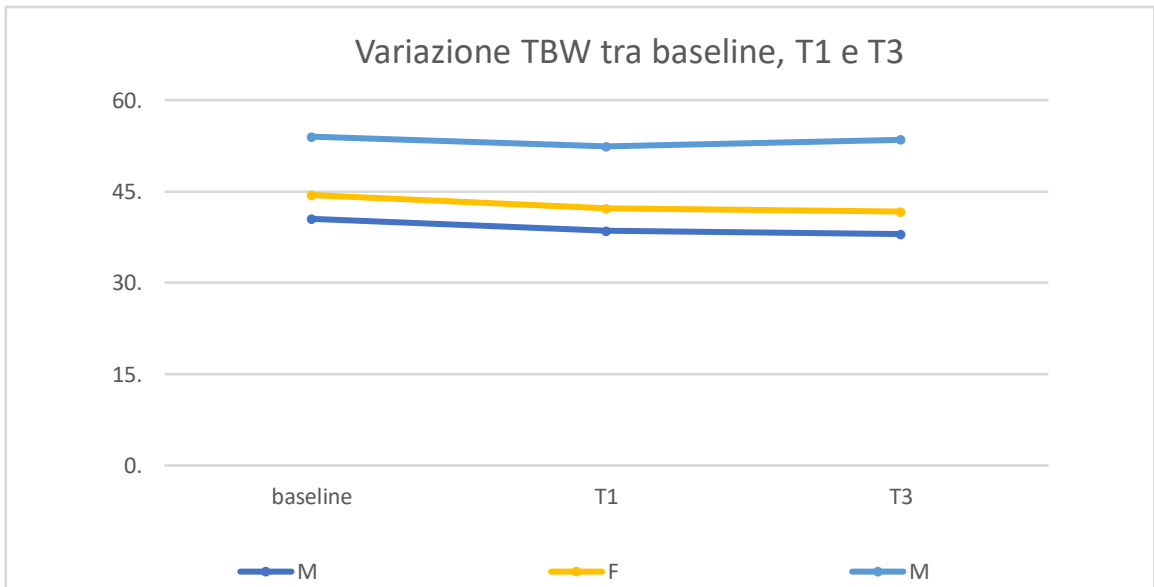
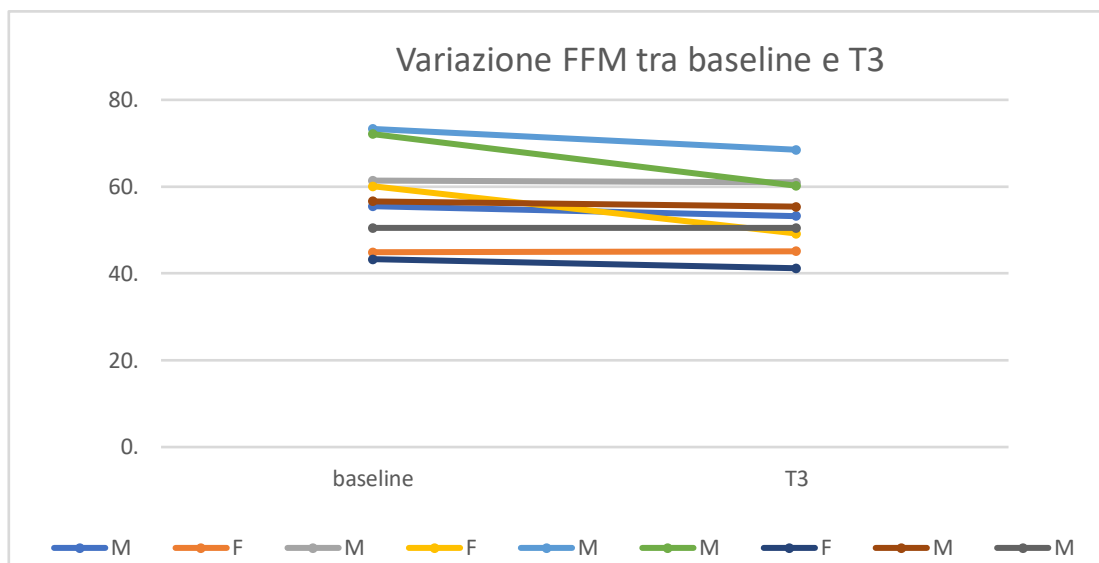


Figura 38. *Variazione della TBW tra il baseline, il T1 e il T3.*



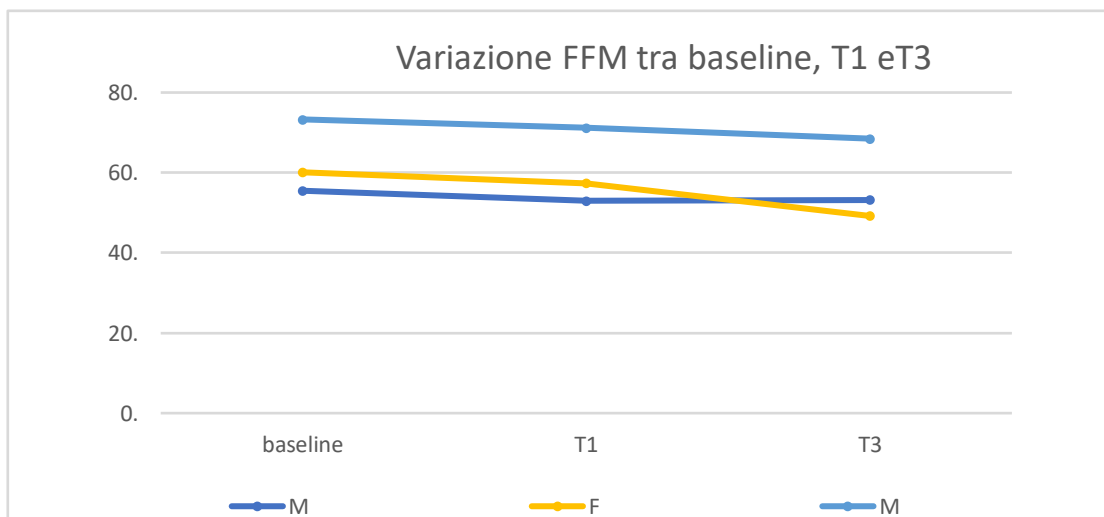
La FFM si è ridotta in 7 pazienti, in un paziente è rimasta invariata mentre in 1 paziente è aumentata (Figura 39).

Figura 39. Variazione della FFM tra baseline e T3 di tutti e 9 i pazienti.



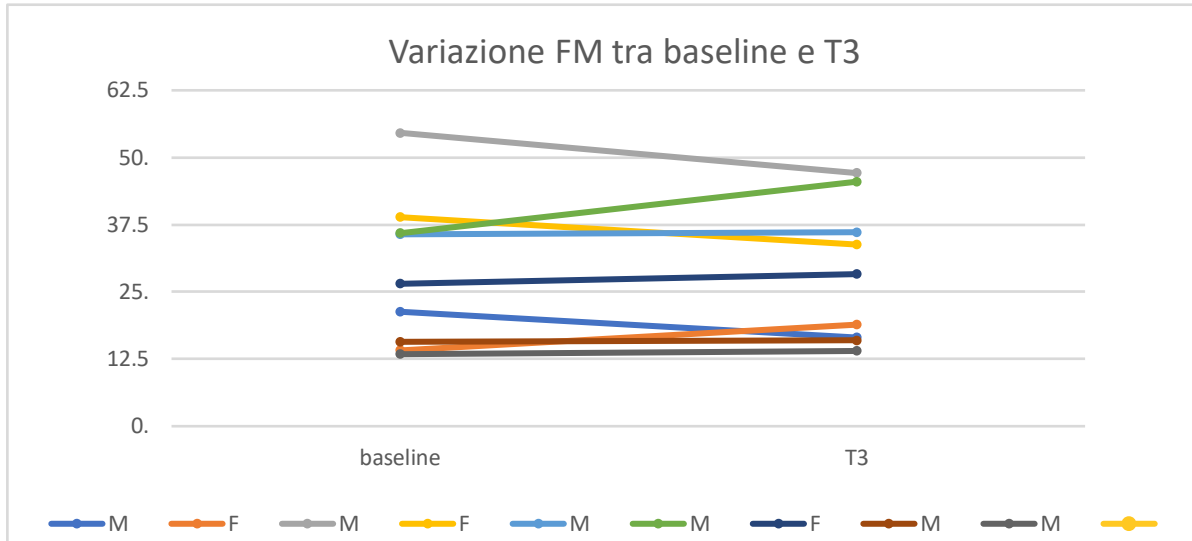
La figura sottostante approfondisce i dati dei pazienti di cui si dispone di tutte le valutazioni (Figura 40).

Figura 40. Variazione della FFM tra il baseline, il T1 e il T3 dei tre pazienti di cui si dispone di tutte le valutazioni.



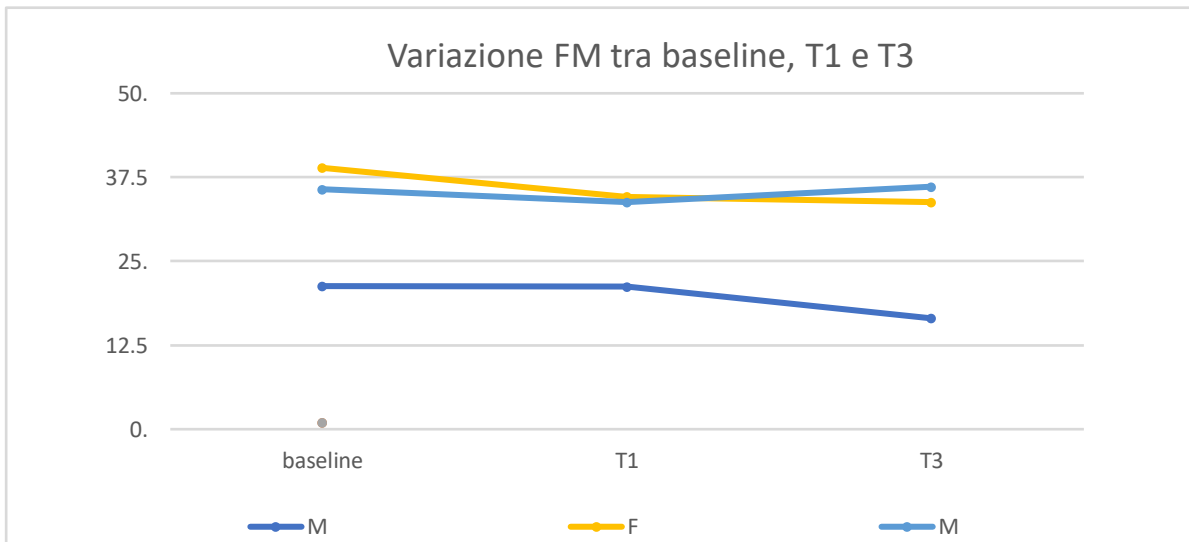
La massa grassa (FM) è diminuita in soli 3 pazienti su 9 ed è aumentata nei restanti 6 pazienti al T3 (Figura 41).

Figura. 41. *Variazione della FM tra il baseline e il T3 di tutti i pazienti valutati a T3.*



La figura sottostante approfondisce i dati della FM dei pazienti di cui si dispone di tutte le valutazioni (Figura 42).

Figura 42. *Variazione della FM tra baseline, T1 e T3 dei tre pazienti di cui si dispone di tutte le valutazioni.*



Valutazione clinica del paziente al T6 e variazioni rispetto al baseline, al T1 e al T3.

A sei mesi disponiamo solo della valutazione effettuata in dietetica e nutrizione clinica. Tre pazienti (tutti maschi) su 19 sono stati rivalutati clinicamente a T6 e hanno ripetuto il questionario del salt craving e dell'introito idrico e sono stati nuovamente sottoposti a BIA.

Per quanto riguarda il peso, si è osservata una riduzione in tutti e 3 i pazienti rispetto al baseline, mentre considerando il T3, tutti hanno preso peso. Lo stesso andamento segue il BMI: in tutti e tre i pazienti si è ridotto rispetto al baseline mentre rispetto al T3 è aumentato, senza però determinare un cambiamento nella classe di BMI. La circonferenza vita si è ridotta in 2 pazienti (98 cm vs 105 al baseline; 129 cm vs 137 al baseline) mentre in un paziente si è osservato un aumento (88cm vs 82cm al T1 e 87 cm al baseline).

Il salt craving è aumentato in due pazienti e negli stessi si è osservato un aumento dell'introito idrico rispetto al baseline. Nel terzo paziente al contrario si è osservata una riduzione del salt craving tale da portarlo da un desiderio di sale elevato ad uno moderato e una riduzione dell'introito idrico (2,5 L vs 2,5 L al T3 e 2,76 L rispetto al baseline).

I dati BIA mostrano una riduzione della TBW in due pazienti (38,6 L vs 38 L al T3, 38,5 L al T1 e 40,5 L al baseline; 42,3 L al T6 vs 45,1 al T3 e 45,4 L al baseline) e un lieve aumento nel terzo (37,1 L vs 36,1 L al T1 e 36,5 L al baseline). Per quanto riguarda la FFM si è osservata una riduzione in due pazienti (52,7 kg vs 53,2 kg al T3, 53 kg al T1 e 55,5 kg al baseline; 57,4 kg vs 61 kg al T3 e 61,4 kg al baseline) e un aumento nel terzo (50,5 kg vs 49,6 al T1 e 49,9 kg al baseline). Per la FM si è osservata una riduzione in tutti e tre i pazienti: 17,6 kg vs 16,5 kg al T3, 21,2 kg al T1 e 21,3 kg al baseline; 51,3 kg vs 47,1 kg al T3 e 54,6 kg al baseline; 14,5 kg vs 12,5 kg al T1 e 16,2 kg al baseline (Tabella 4).

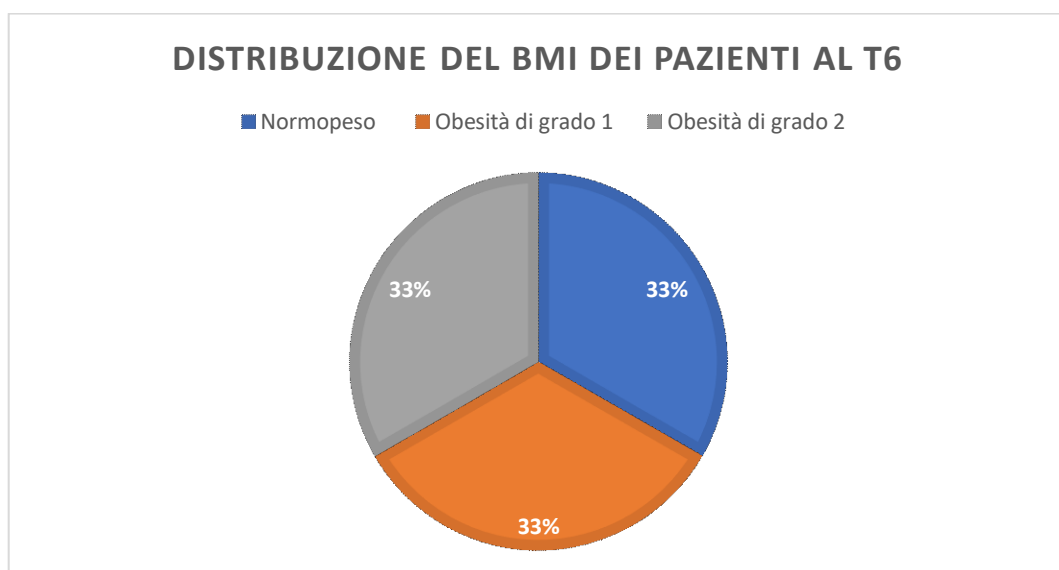
Tabella 4: Tabella esplicativa che mostra la variazione dei parametri clinici nelle diverse tempistiche.

	BMI baseline (kg/m²)	BMI T6 (kg/m²)	Circ. vita baseline (cm)	Circ. vita T6 (cm)
<i>Pz. 1</i>	32,8	30	105	98
<i>Pz. 2</i>	38,4	35,9	137	129
<i>Pz. 3</i>	23	22,2	87	88

	TBW baseline (L)	TBW T6 (L)	FFM baseline (kg)	FFM T6 (kg)	FM baseline (kg)	FM T6 (kg)
<i>Pz. 1</i>	40,5	38,6	55,5	52,7	21,3	17,6
<i>Pz. 2</i>	45,5	42,3	61,4	57,4	54,6	51,3
<i>Pz. 3</i>	36,5	37,1	49,9	50,5	16,2	14,5

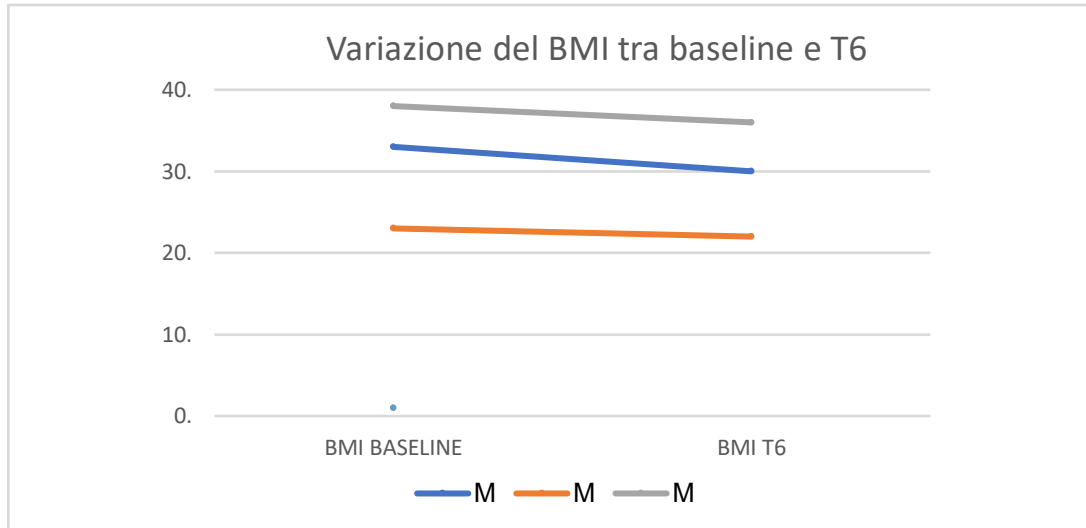
Dei 3 pazienti di cui disponiamo del valore del BMI a T6, 1 è normopeso (33%), 1 rientra nella prima classe di obesità (33%) e 1 rientra nella seconda classe di obesità (33%) (Figura 43).

Figura 43. Distribuzione del BMI nei pazienti al T6.



Tutti e 3 i pazienti hanno ridotto il loro BMI ma nessuno ha cambiato classe di appartenenza (Figura 44).

Figura 44. *Variazione di BMI tra baseline e T6.*



Disponiamo di tutti i valori di BMI (al baseline, T1, T3 e T6) di un solo paziente (Figura 45). Di 1 pazienti disponiamo dei valori di BMI al baseline, T1 e T6 (Figura 46) e di 1 paziente disponiamo dei valori di BMI al baseline, T3 e T6 (Figura 47).

Figura 45. *Significativa variazione del BMI tra baseline, T1, T3 e T6 del paziente #3*

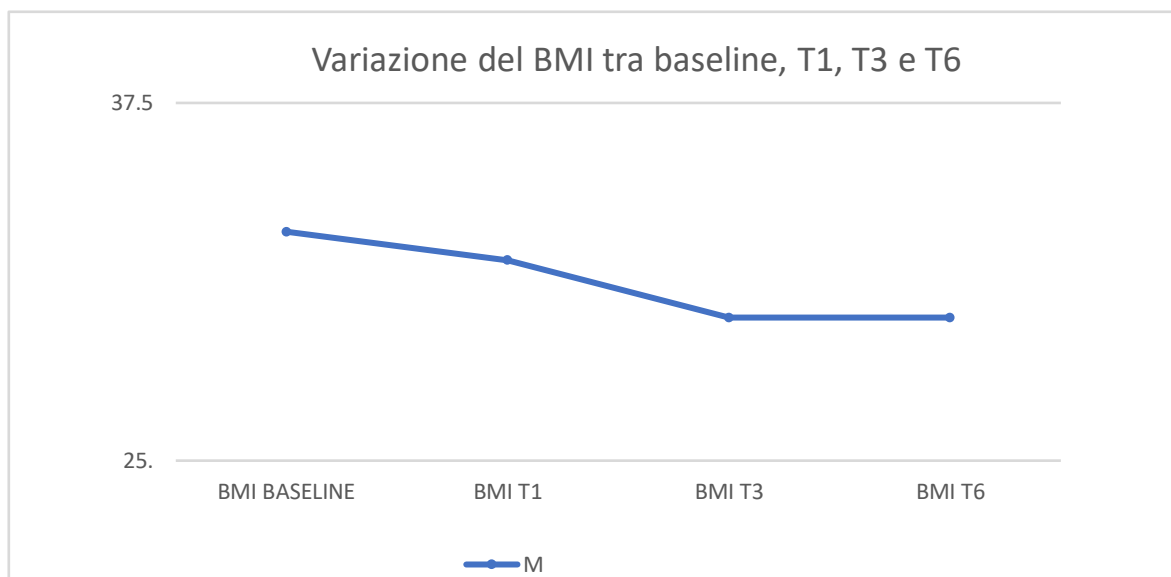


Figura 46. *Variazione del BMI tra baseline, T1 e T6.*

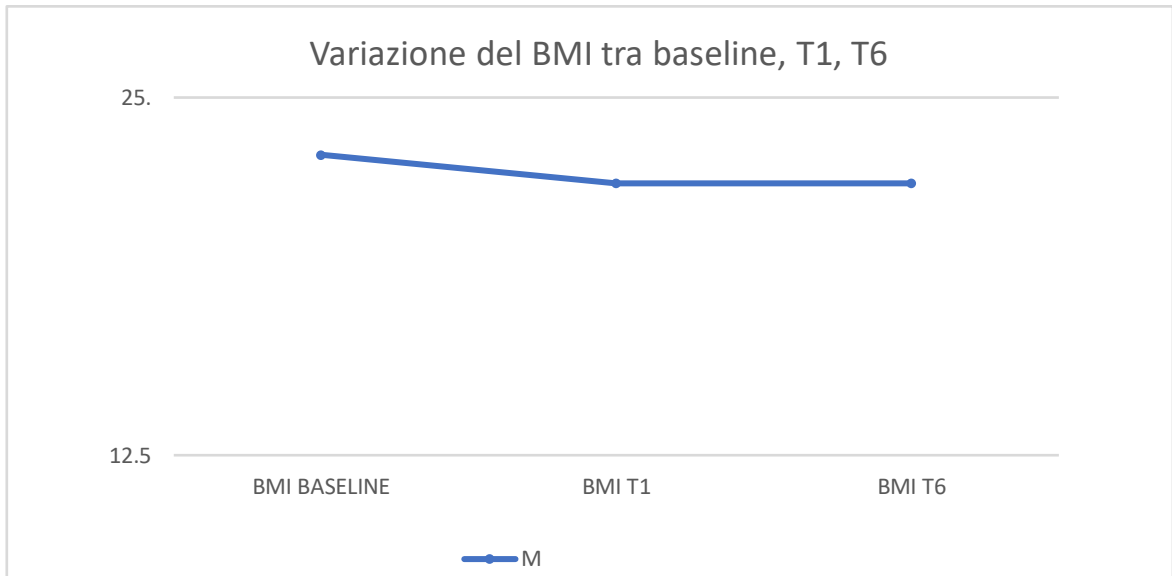
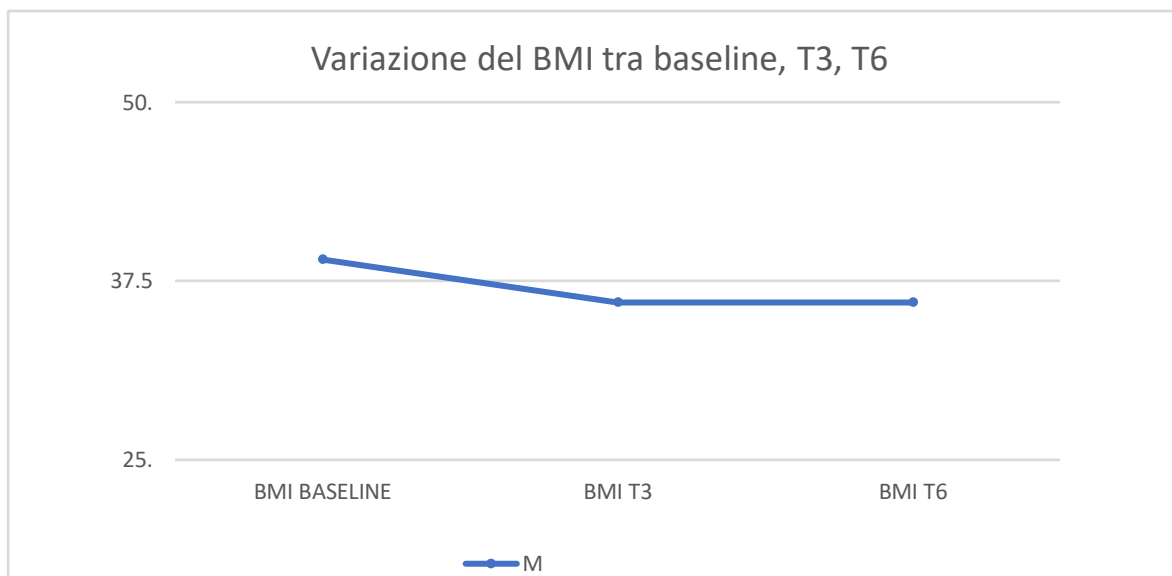
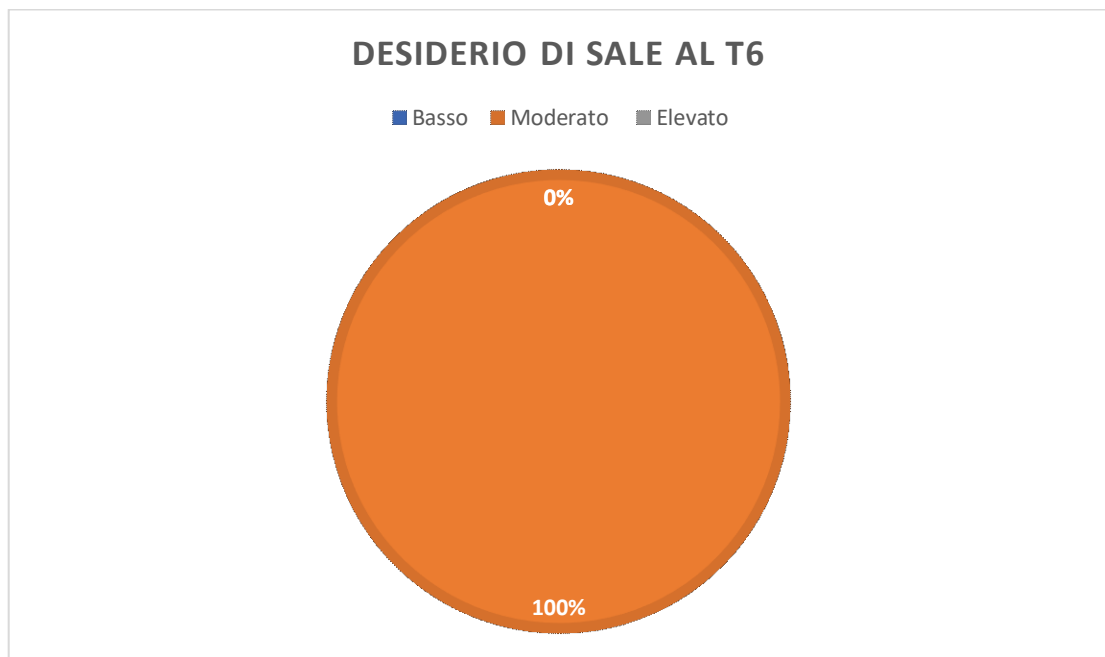


Figura 47. *Variazione del BMI tra baseline, T3 e T6.*



Il dato della circonferenza vita è disponibile in tutti e 3 i pazienti, con una media di $105 \pm 21,37$ cm e una mediana di 98 cm. Per quanto riguarda il salt craving, tutti i pazienti hanno ripetuto il questionario a distanza di 6 mesi e tutti e 3 i pazienti mostrano un desiderio moderato di sale (100%) (Figura 48).

Figura 48. Distribuzione del desiderio di sale al T6.



Due pazienti su 3 hanno mantenuto nel corso dei mesi un desiderio di sale moderato ma entrambi hanno aumentato il punteggio di un punto rispetto al baseline. Il terzo paziente, invece, è passato da un desiderio di sale elevato a un desiderio moderato (8 vs 10 punti rispetto al baseline). Tutti i pazienti hanno effettuato il questionario sull'introito idrico e 2 pazienti hanno aumentato il consumo di liquidi rispetto al baseline mentre 1 lo ha ridotto (2,5 L vs 2,76 L) (Figura 49). La media del quantitativo di liquidi ingeriti è di $2,5 \pm 0,25$ L/die. La mediana è di 2,5 L/die con intervallo interquartile di 2,4-2,65 L. Di seguito vengono rappresentate le variazioni dell'introito idrico disponibili alle diverse valutazioni (Figura 49-50).

Figura 49. Variazione dell'introito idrico tra baseline e T6.

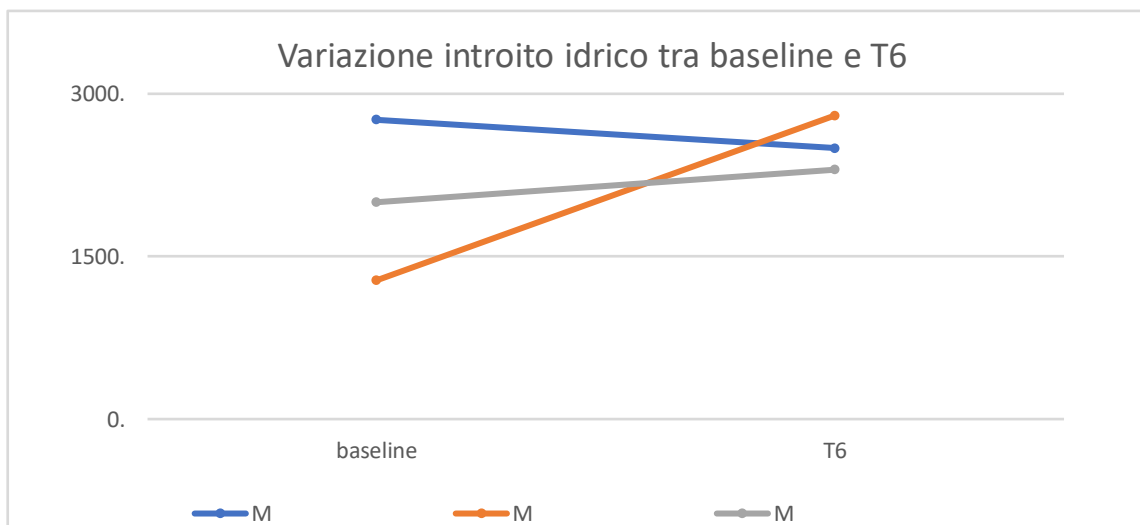


Figura 50. Variazione dell'introito idrico tra baseline, T3 e T6.

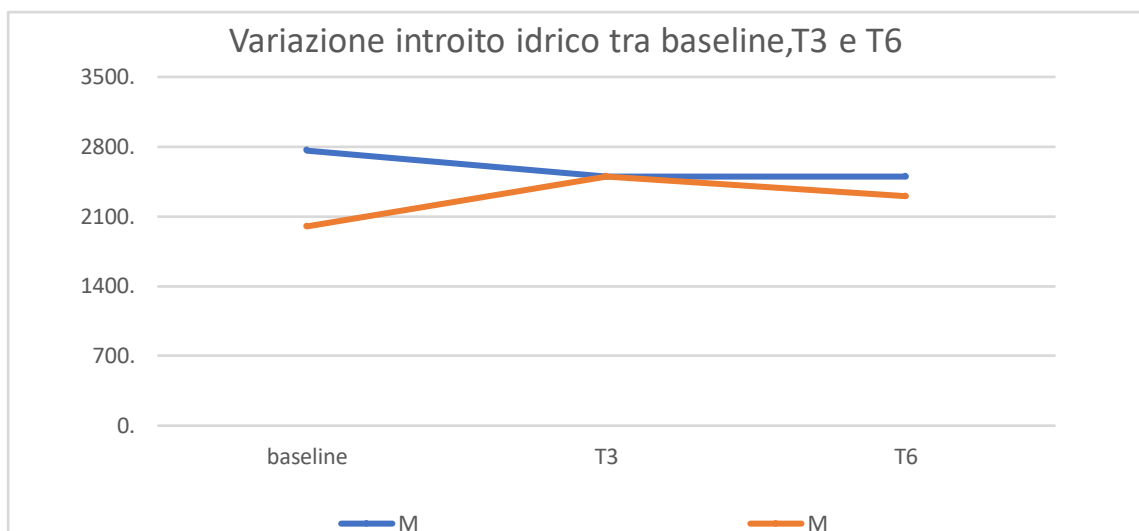
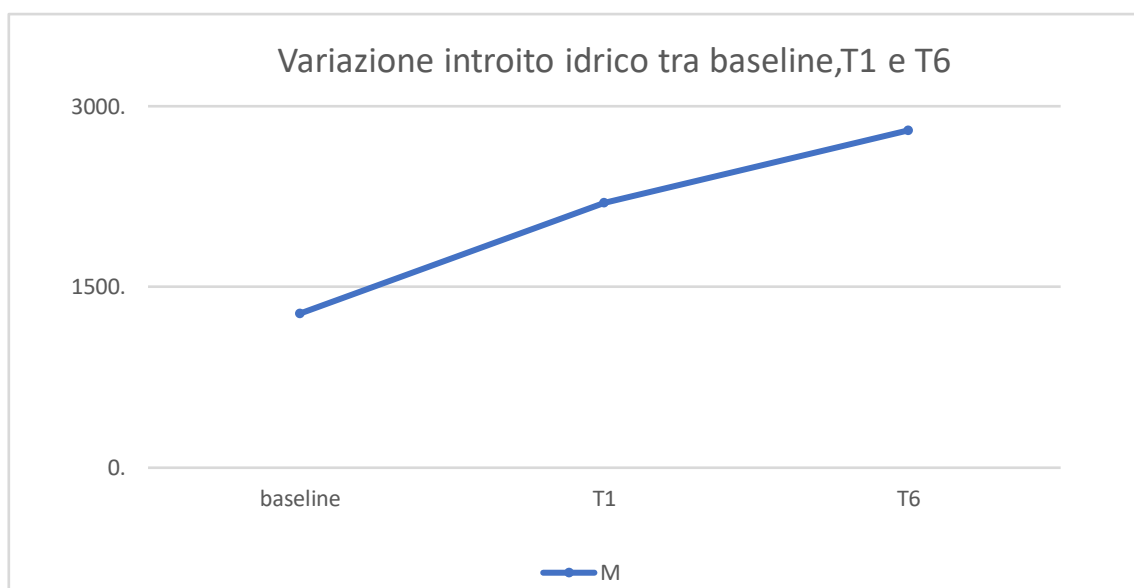
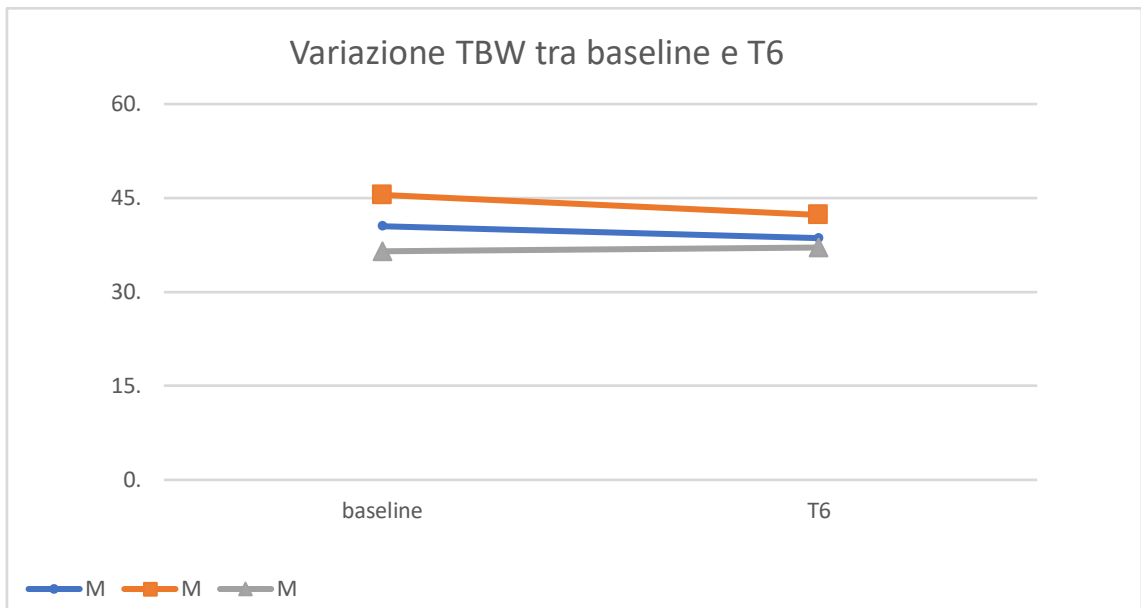


Figura 51. Variazione dell'introito idrico tra baseline, T1 e T6.



Tutti e 3 i pazienti hanno eseguito la BIA a distanza di 6 mesi. Il valore medio della TBW è di $39,33 \pm 2,67$ L, mediana di 38, L e un intervallo interquartile di 37,85-40,45 L. Il valore medio della FM è di $27,8 \pm 20,4$ kg, il valore mediano di 17,6 kg e un intervallo interquartile di 16,05-34,45 kg. Per quanto riguarda la FFM, il valore medio è di $53,5 \pm 3,52$ kg, un valore mediano di 52,7 kg e un intervallo interquartile di 51,6-55,05 kg. La TBW è diminuita in due pazienti mentre nel terzo è aumentata (37,1 L vs 36,5 L al baseline) (Figura 52).

Figura 52. *Variazione della TBW tra baseline e T6 dei tre pazienti.*



Le figure 53-54-55 mostrano dettagliatamente cosa è accaduto alla BTW di ogni singolo paziente alle valutazioni disponibili.

Figura 53. *Variazione della TBW del paziente di cui disponiamo di tutte le valutazioni.*

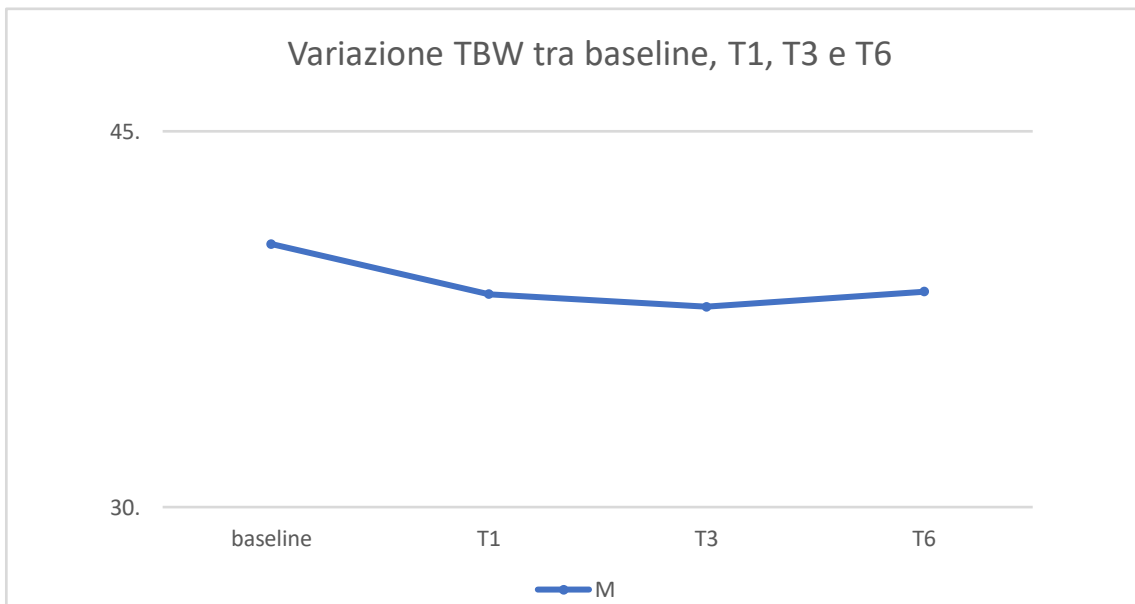


Figura 54. *Variazione della TBW tra il baseline, T3 e T6.*

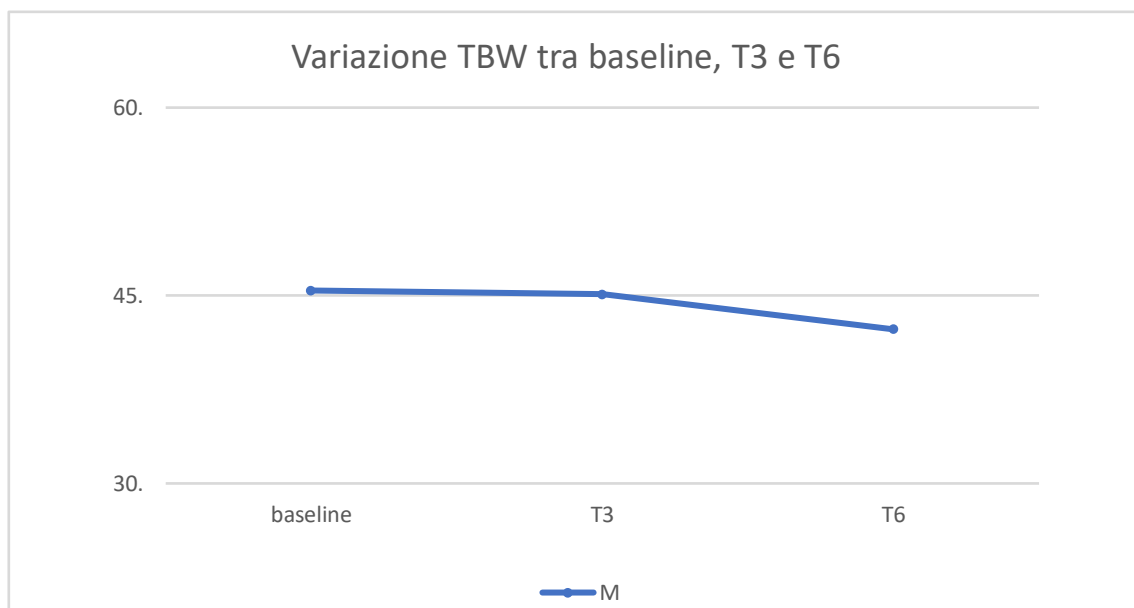
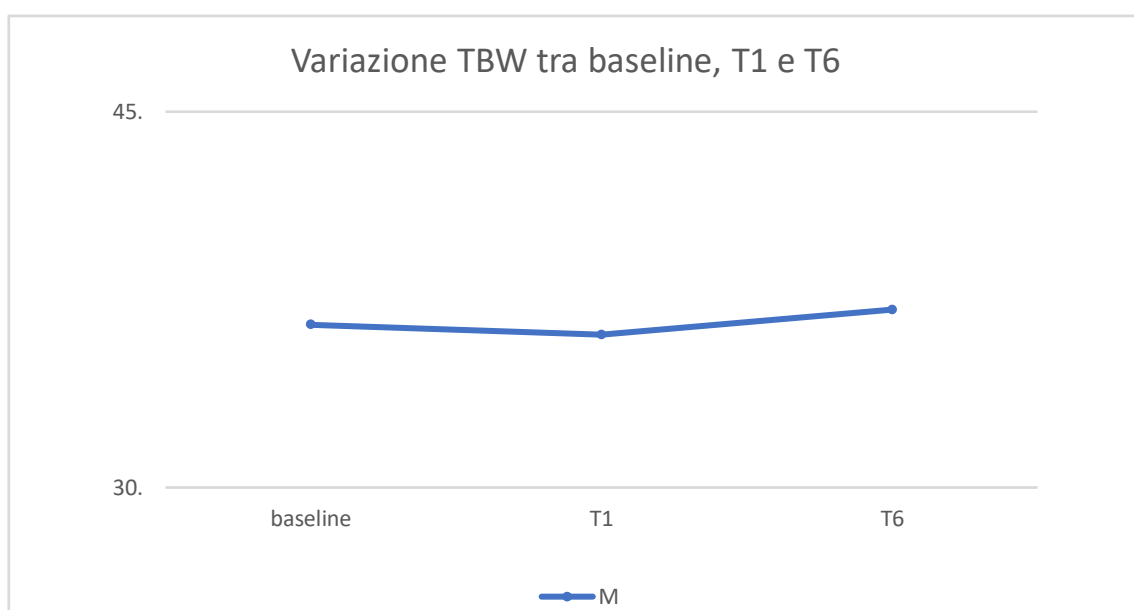


Figura 55. *Variazione della TBW tra il baseline, T1 e T6.*



La FFM a T6 si è ridotta in due pazienti mentre in un paziente è aumentata rispetto al baseline. Le figure 56-57-58-59 mostrano dettagliatamente cos'è accaduto alla BTW di ogni singolo paziente alle valutazioni disponibili.

Figura 56. *Variazione della FFM tra il baseline e il T6.*

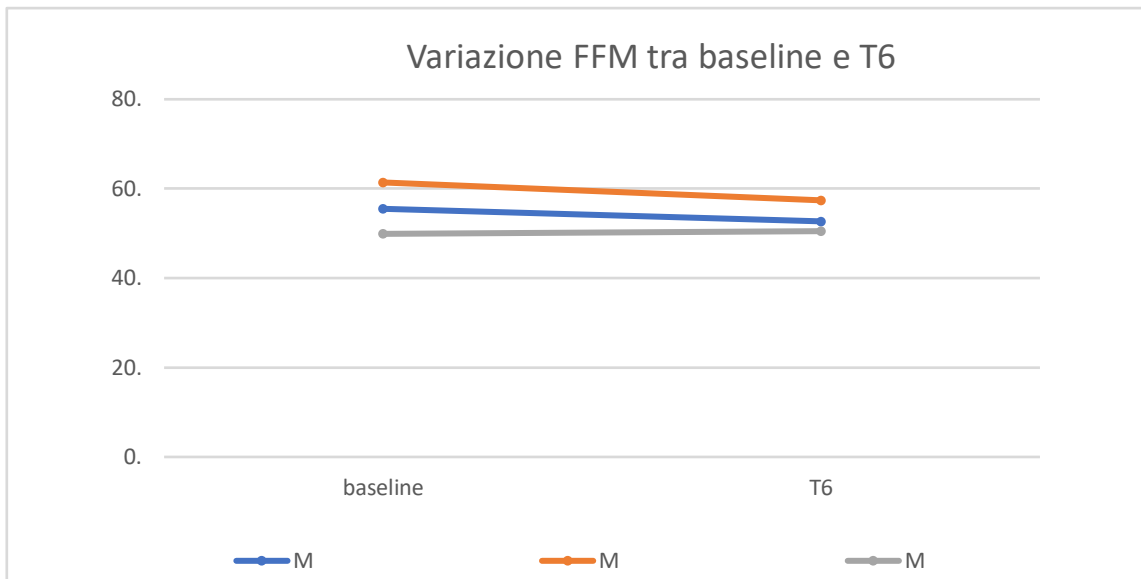


Figura 57. *Variazione della FFM del paziente di cui si dispone di tutte le valutazioni.*

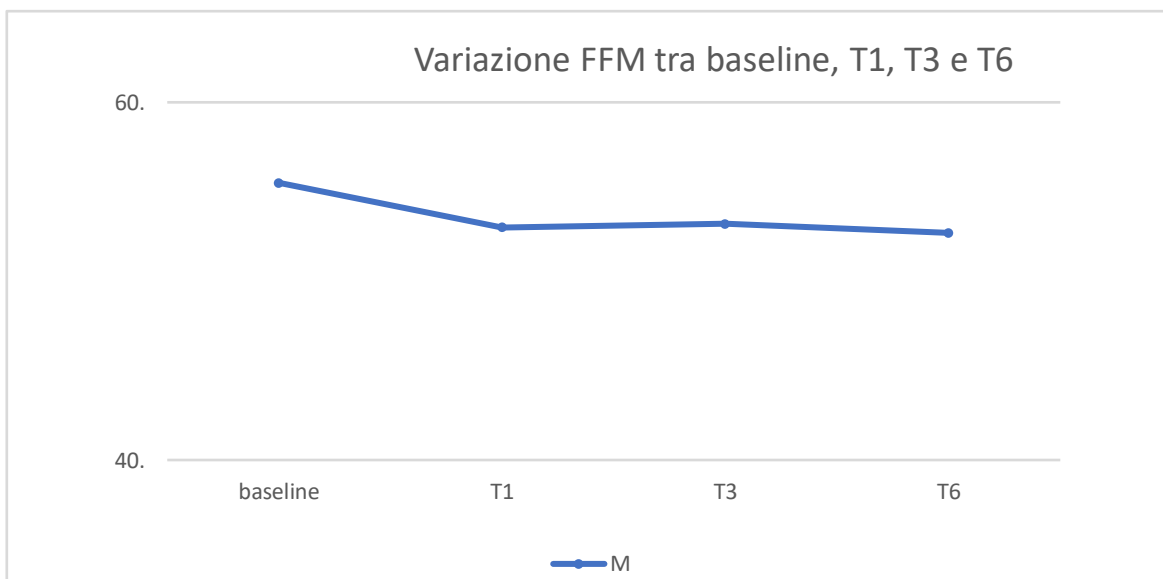


Figura 58. *Variazione della FFM tra baseline, T1 e T6.*

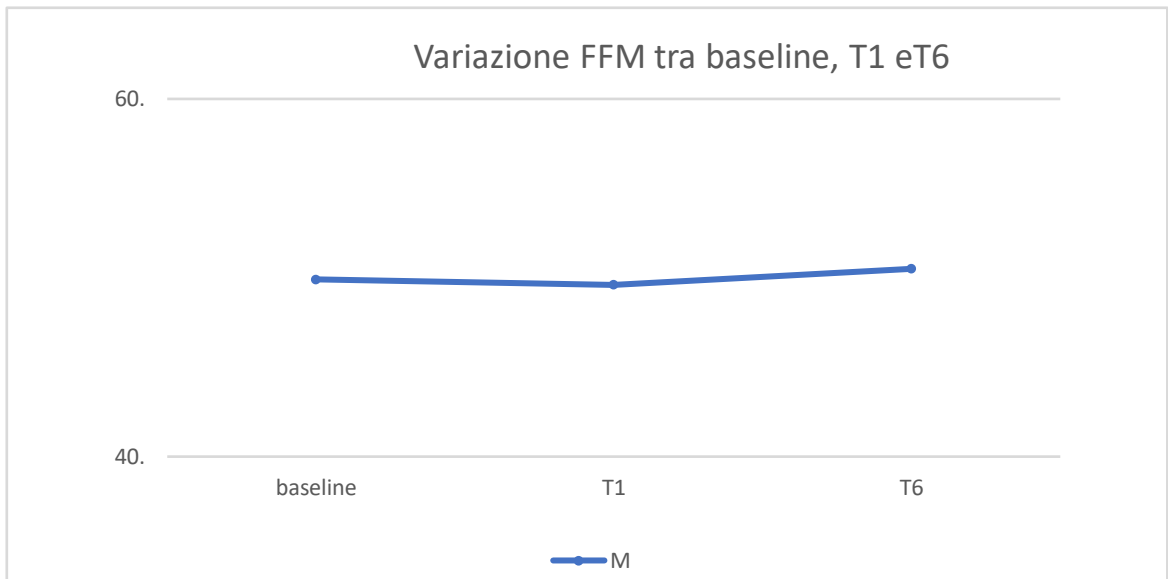
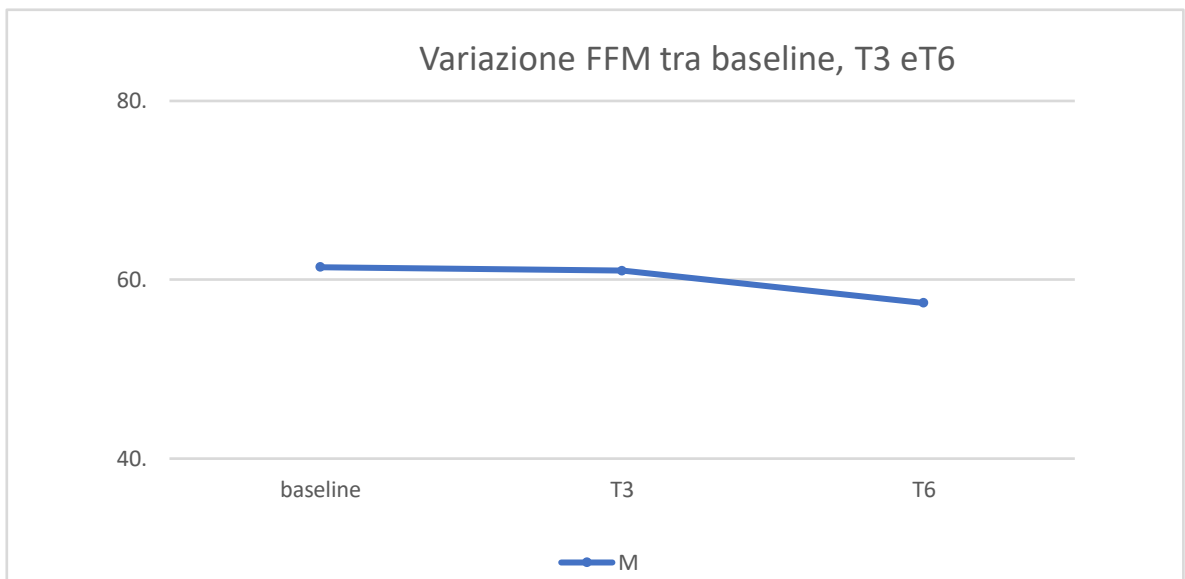


Figura 59. *Variazione della FFM tra baseline, T3 e T6.*



La massa grassa (FM) si è ridotta in tutti e tre i pazienti rispetto al baseline. Le figure 60-61-62-63 mostrano dettagliatamente cos'è accaduto alla FFM di ogni singolo paziente alle valutazioni disponibili.

Figura 60. *Variazione della FM tra baseline e T6.*

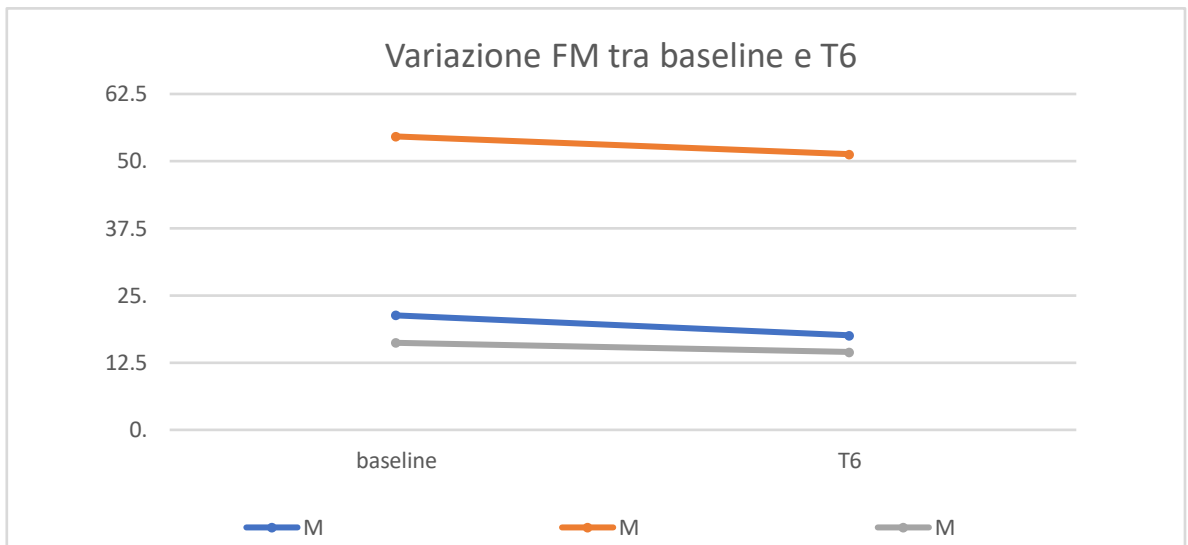


Figura 61. *Variazione della FM del paziente di cui si dispone di tutte le valutazioni.*

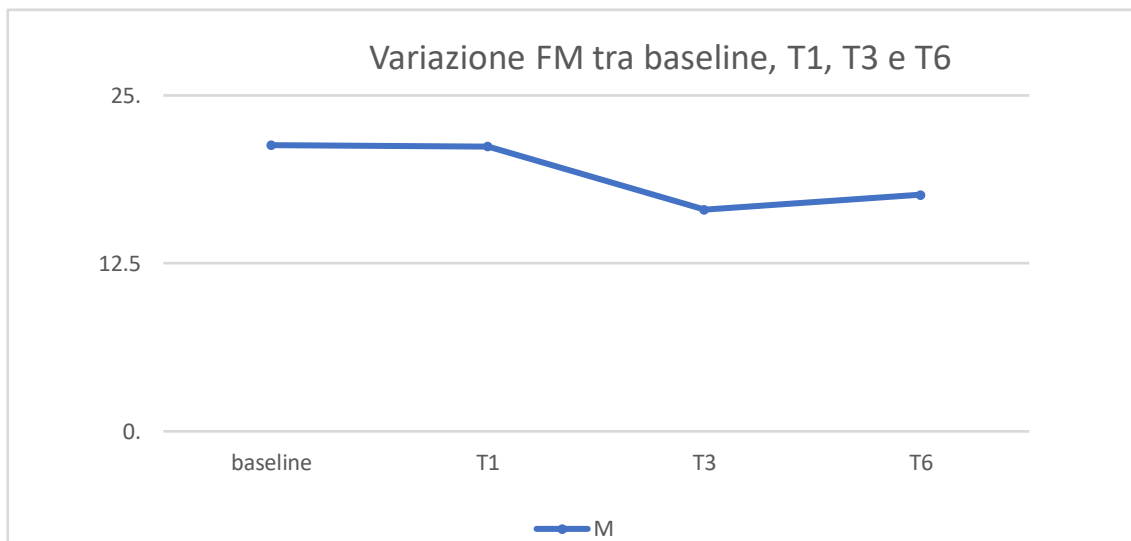


Figura 62. *Variazione della FM tra baseline, T1 e T6.*

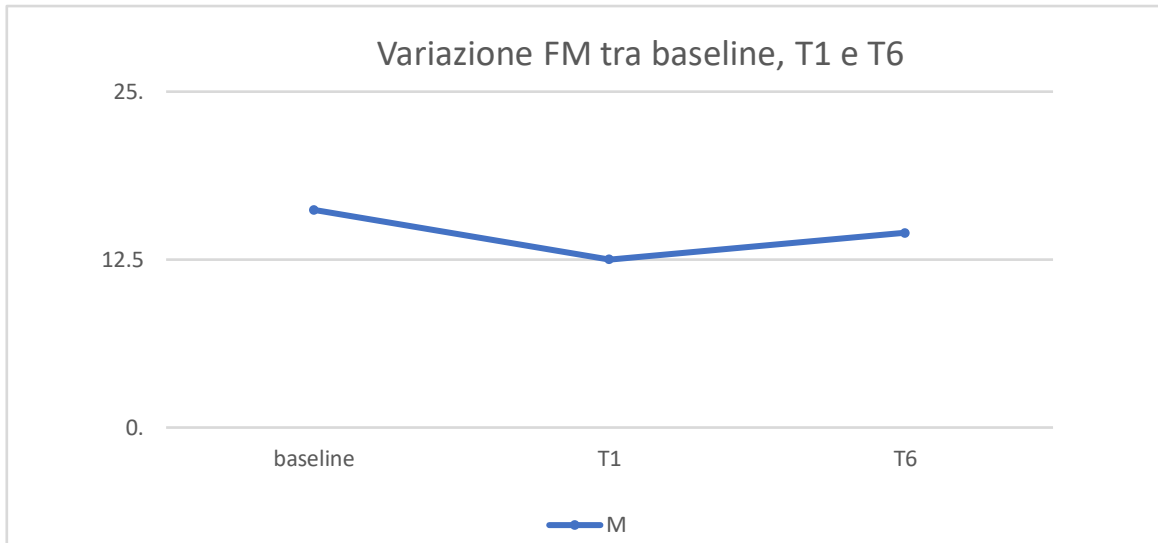
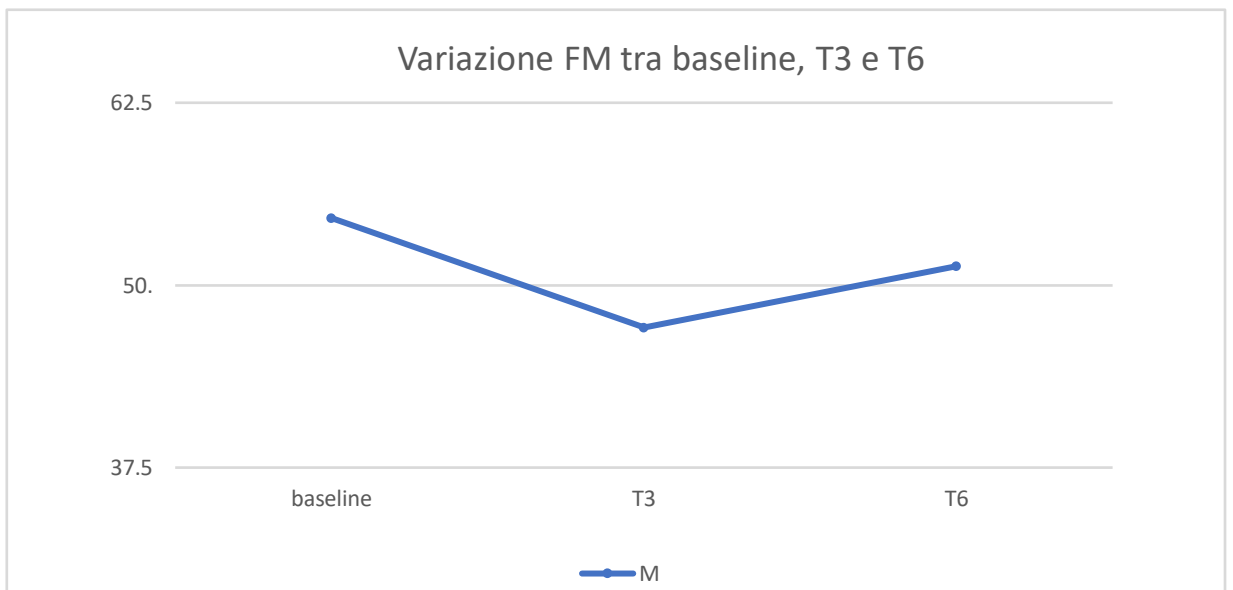


Figura 63. *Variazione della FM tra baseline, T3 e T6.*



DISCUSSIONE

La vasopressina è un ormone fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica e del tono vascolare. La sua azione si svolge sia direttamente, a livello renale e vascolare, sia indirettamente attraverso effetti sul sistema endocrino e nervoso centrale che hanno come finalità ultima la conservazione della volemia e della pressione arteriosa. La coeptina è un glicopeptide di 39 amminoacidi che viene secreta in rapporto stechiometrico 1:1 con la vasopressina, riflettendone pertanto la concentrazione nel sangue come fa il C-peptide con l'insulina. La secrezione di coeptina risponde a tutti gli stimoli, osmotici e non osmotici, in grado di determinare variazioni nei livelli di vasopressina. La misura nel sangue della vasopressina è difficile mentre quello della coeptina, molecola molto stabile, è affidabile e semplice. Per questo motivo, la coeptina è il marcatore circolante migliore per valutare il metabolismo dell'acqua.

Gli SGLT2-i sono farmaci utilizzati per la cura del diabete mellito di tipo 2 ed il loro utilizzo inducendo una diuresi osmotica determina perdita di peso e disidratazione³¹. L'apporto dietetico di sale e lo stato di idratazione del paziente influiscono sull'osmolarità plasmatica, principale stimolo alla secrezione della vasopressina che agisce stimolando il senso della sete e trattenendo acqua a livello renale.

Con questo studio, abbiamo valutato in pazienti diabetici di tipo 2 come il trattamento con SGLT2-i possa influenzare lo stato di idratazione corporea. La maggior parte dei pazienti in studio sono maschi, infatti, la prevalenza del diabete è maggiore nei maschi come riportato in letteratura analogamente all'età media³². La maggior parte è normopeso ma se si divide per sesso, i maschi hanno BMI più elevati delle donne. Il trattamento con SGLT2 nei 6 mesi dello studio ha consentito un miglioramento del metabolismo glucidico e dell'emoglobina glicata. Questi risultati sono in linea con quanto riportato dagli studi di efficacia³³. Il risultato principale del nostro studio è il riscontro di una influenza del trattamento con SGLT-2 inibitori sul rilascio di coeptina, sull'osmolarità urinaria e sulla natriuresi, mostrando un aumento significativo già al primo mese di osservazione.

I valori di copeptina, già in condizioni basali sono elevati e mostrano una grande variabilità individuale. Questi livelli si sono mantenuti aumentati rispetto ai valori basali con un picco maggiore al primo mese di osservazione per poi ridursi a 3 e 6 mesi, assestandosi a valori più elevati quando confrontati con i dati al basale. Per quanto riguarda i parametri antropometrici, nel nostro lavoro non si registra una riduzione della pressione arteriosa diastolica mentre la sistolica appare inizialmente diminuita di -1,5 mmHg sebbene in maniera non significativa³⁴. Anche nel nostro studio si evidenzia una riduzione ponderale³⁵ con il trattamento con SGLT-2, che diventa significativa a 6 mesi rispetto al baseline. La riduzione ponderale che si ottiene è di circa -3,25 kg ed appare in linea con i dati della letteratura³⁶.

Il paziente “tipo” del nostro studio al primo mese di trattamento ha ridotto i valori di glicemia, HbA1c, BMI, circonferenza vita e Massa Grassa (FM) come effetto della terapia e della presenza attiva del team diabetologico e dietologico che ha fatto sì che i pazienti seguissero magari un'alimentazione più corretta attendendosi allo schema fornito. Gli effetti negativi sul metabolismo idrico lo vediamo nella riduzione della Acqua Corporea Totale (TBW) e nell'aumento del salt craving come risposta alla disidratazione. Analogamente, dopo tre mesi di trattamento la glicemia e l'HbA1c si riducono mentre la copeptina aumenta. Si assiste anche ad una riduzione del BMI, della circonferenza vita e della TBW. È interessante osservare che in un paziente che non ha migliorato la glicemia, peso, BMI e circonferenza vita sono aumentate mentre i livelli di copeptina sono diminuiti a suggerire che l'effetto di diuresi osmotica legata al farmaco non si è realizzato. In questo paziente, inoltre, è aumentata anche la massa grassa e la TBW è aumentato. Infine, dopo 6 mesi di trattamento, la maggior parte dei pazienti hanno ridotto peso, BMI e circonferenza vita. Solo in due pazienti il salt craving è aumentato così come l'introito di liquidi. Nella maggior parte dei pazienti, invece, l'introito dei liquidi non è aumentato.

CONCLUSIONI

L'inizio del trattamento con SGLT-2 inibitori in pazienti affetti da diabete tipo 2 migliora il metabolismo glucidico e modifica l'omeostasi idro-elettrolitica. Questi effetti risultano più evidenti nel primo mese di trattamento, per poi ridursi nei mesi successivi. L'impiego di questi farmaci deve essere affiancato da una dieta personalizzata e da un adeguato apporto di liquidi per migliorarne l'efficacia e garantirne la sicurezza. Il ruolo del dietista è quindi centrale nella gestione del paziente diabetico per elaborare il piano nutrizionale in accordo con il paziente, valutarne l'adesione e i risultati ottenuti. Al fine di avere una buona compliance da parte dei pazienti, è stato di fondamentale importanza creare un buon rapporto sin dalla prima visita; in questo modo, i pazienti hanno potuto chiarire subito gli eventuali dubbi sul trattamento nutrizionale e appurare l'importanza di una sana alimentazione e l'efficacia di questa sulla propria salute. Il controllo ravvicinato a un mese dall'inizio del piano nutrizionale è stato necessario proprio per valutare immediatamente l'aderenza del paziente e apportare eventuali modifiche che, qualora non fossero state applicate, ne avrebbero compromesso la compliance nei mesi successivi. I follow up ravvicinati hanno permesso ai pazienti di sentirsi compresi e seguiti in questo lungo percorso e i riscontri sono stati favorevoli.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association (ADA) - *Diagnosi e classificazione del diabete mellito* 2014.
2. D. Giugliano, K. Esposito, G. Bellastella, et.al., *Endocrinologia- Malattie del metabolismo*, IV edizione (2021).
3. Nicolai A., *Curarsi con l'alimentazione*, Padova, Piccin Nuova Libreria S.p.A., 2014.
4. Cristina Bianchi, Elisa Rossi, Roberto Miccoli-Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; CINECA, Bologna; SID- Società Italiana di Diabetologia, *Il diabete in Italia a cura di Enzo Bonora e Giorgio Sesti*
5. Comunicato stampa ISTAT- *Il diabete in Italia*, 20 luglio 2017.
6. A. Pagnano, C. Santini, C. Molinari - UO Medicina Generale a Indirizzo Diabetologico ed Endocrino-Metabolico, Day Hospital Medicina Generale e Specialistica, Ambulatorio Diabetologia, Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano- *GIDM: Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*.
7. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete- *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito*, 27 aprile 2018.
8. Erika F. Brutsaert- *Il diabete mellito*, MD, New York Medical College.
9. R. Candido, G. Brunori, A. Ceriello, et.al., Consulta delle società scientifiche per la riduzione del rischio cardiovascolare – *Il paziente diabetico- Linee guida e medical need*, 2 maggio 2019.
10. Michael Georgoulis, Meropi D. Kontogianni e Nikos Yiannakouris, *Dieta Mediterranea e Diabete: prevenzione e cura*, 4 aprile 2014.
11. J. Salas-Salvadó, M. Á. Martínez-González, M. Bullo, et.al., *Il ruolo della diete nella prevenzione del diabete di tipo 2*, 21 settembre 2011.
12. Liping Zhao, Feng Zhang, Xiaoying Ding, et.al., *Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes*, 9 mar 2018.
13. Portale diabete, *Fibre alimentari*, 24 giugno 2013.
14. P. Binetti, M. Marcelli, R. Baisi, *Manuale di nutrizione clinica e scienze dietetiche applicate*, 2006.

15. John Danziger e Mark L. Zeidel, *-Osmotic Homeostasis-* CJASN Clinical Journal of the American Society of Nephrology, maggio 2015.
16. *Linee guida per una sana alimentazione*, 2018.
17. James L. Lewis III, *L' Equilibrio di acqua e sodio*, MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, giugno 2020.
18. James L. Lewis III- *Panoramica sulle alterazioni del volume dei liquidi*, MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, giugno 2020.
19. Jens Titze, *Sodium balance is not just a renal affair*, Curr Opin Nephrol Hypertens. marzo 2014; 23(2): 101–105, PMID: 24401786.
20. Johannes Naumann, Diana Biehler, Tania Lüty, et.al., *Prevention and Therapy of Type 2 Diabetes—What Is the Potential of Daily Water Intake and Its Mineral Nutrients?*, 2017 august 22 , PMID: 28829398.
21. E. Jéquier, F. Constant, *Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration*, PMID: 19724292.
22. Anna E. Stanhewicz , W. Larry Kenney, *Determinants of water and sodium intake and output*, 18 august 20.
23. John P.H. Wilding, Surya Panicker Rajeev, Ralph A. DeFronzo, *Positioning SGLT2 Inhibitors/Incretin-Based Therapies in the Treatment Algorithm*, *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.2):S154–S164|DOI: 10.2337/dcS15-3005.
24. Anastasios Tentolouris , Panayotis Vlachakis , Evangelia Tzeravini , et.al., *SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects*, 2019 Aug 17, PMID: PMC6720282.
25. Gaudenzio Stagno, Marco Passamonti, *Gli SGLT2 inibitori nella pratica clinica*.
26. Marina Armellini, Antonella Buseti, Giovanna Cecchetto, et.al., *Ruolo del Dietista nella gestione nutrizionale del paziente diabetico-* Gruppo di lavoro ANDID Diabete.
27. Mariela Nissensohn, Marisa López-Ufano, Itandehui Castro-Quezada et.al., *Assessment of Beverage intake and Hydration status*, Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 3):62-69.
28. Mohammed E. Al-Sofiani , MBBS, MSc, Suneeta Ganji , MD, e Rita R. Kalyani , MD, MHS – *Body Composition Changing In Diabetes And Aging*, 9 Apr 3. PMID: 31003924.
29. Ursula G Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D De Lorenzo, et.al., *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods*, Composition of the ESPEN Working Group- 2004 Oct 23.
30. J.C.K. Wells and M.S. Fewtrell- *Measuring body composition*, 2006 July.

31. Lee PC, Ganguly S, Goh SY., *Weight loss associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms*. *Obes Rev*. 2018;19(12):1630–41.
32. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et.al., *Shift to fatty substrate utilization in response to sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes*. *Diabetes*. 2016;65(5):1190–5.
33. Takashi Iizuka, Kotaro Iemitsu, Masahiro Takihata et. al., *Efficacy and Safety of Ipragliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: Interim Outcome of the ASSIGN-K Study*, 2016 Feb;8, PMID: 26767080.
34. Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, et.al., *Anti- hyperglycemic and blood pressure effects of empagliflozin in African Americans with type 2 diabetes and hypertension*. *Circulation*. 2019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>.
35. Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. *Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class?* *J Hypertens*. 2015;33(11):2185–97.
36. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et.al., *Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension*. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–8.