



Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

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

Direttore Responsabile Editor in Chief

Sandro Gentile
s.gentile1949@gmail.com

Editors

Paolo Di Bartolo (RA)
Giuseppe Marelli (MB)
Massimo Michelini (RE)
Giuseppina Russo (ME)

Co-Editors

Maria Linda Casagrande (UD)
Andrea Da Porto (UD)
Stefano De Riu (SA)
Iole Gaeta (NA)
Ada Maffettone (NA)

Coordinamento Editoriale

Cristina Ferrero (Roma)
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito (NA)
giornale@aemmedi.it

Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Registrazione del Tribunale di Napoli
n. 4982 del 17.07.1998

Consiglio Direttivo AMD

Presidente

Nicoletta Musacchio (MI)

Vice-Presidente

Domenico Mannino (RC)

Consiglieri

Amodio Botta (AV)
Maria Calabrese (PO)
Francesco Calcaterra (VI)
Riccardo Candido (TS)
Alfonso Gigante (NU)
Giuliana La Penna (PE)
Sergio Leotta (Roma)
Antonino Lo Presti (TP)
Maria Chantal Ponziani (NO)

Segretario

Mauro Ragonese (LT)

Presidenti Regionali

Abruzzo: V. Montani
Calabria: F. Castro
Campania: E. Rossi
Emilia-Romagna: G. Laffi
Friuli-Venezia Giulia: P. Li Volsi
Lazio: G. Santantonio
Liguria: P. Ponziani
Lombardia: P. Ruggeri
Marche: G. Garrapa
Molise: A. Antonelli
Piemonte - Valle d'Aosta: A. Ozzello
Puglia-Basilicata: L. De Candia
Sardegna: G. Guaita
Sicilia: A. Costa
Toscana: G. Di Cianni
Umbria: C. Marino
Veneto - Trentino Alto Adige: G. Sartore

Rubriche

- Editoriali
- Articoli originali
- Reviews
- Standard di cura e Linee Guida
- Raccomandazioni e Documenti di Consenso
- Position Statements
- Case report
- News dalla letteratura
- News tematiche
- News SUBITO!
- Newsletter Rete di Ricerca
- Newsletter Annali
- Metodologia della Ricerca Clinica
- Short papers da Congressi Regionali
- Reports da Congressi
- Il Diabetologo e la pratica clinica
- Esperienze di Diabetologia Clinica

Temi

- Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche
- Clinical Competence
- Educazione terapeutica
- Epidemiologia
- Governo clinico
- HTA
- Metodologia e formazione
- Miglioramento e qualità dell'assistenza diabetologica
- Normative e Politica sanitaria
- Organizzazione e Modelli assistenziali
- PDTA
- Ricerca clinica, sanitaria e traslazionale
- Vita associativa AMD
- Associazionismo

Finito di stampare nel mese di dicembre 2015

Commiato



S. Gentile

s.gentile1949@gmail.com

Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Il Giornale di AMD, 2015;18:240

Cari Colleghi,
per l'ultima volta mi rivolgo a voi come Direttore del Giornale di AMD.

Con questo numero termina il mio incarico per volontà del Direttivo Nazionale AMD che, nella logica dell'avvicendamento, ha deliberato il passaggio della Direzione a Luca Monge, caro e competente amico, già redattore degli Standard di Cura 2010.

La storia del Giornale è iniziata nel 1997 per mia espressa richiesta all'allora Presidente Mimmo Cucinotta che, nell'editoriale di apertura del numero zero (contava appena 12 pagine, era stampato a due colori ed era definito familiarmente "bollettino"), scriveva:

«nasce un foglio di informazioni sulla vita e sulle iniziative dell'Associazione e non certamente come un rivista scientifica o un periodico di aggiornamento (di questo speriamo di poter parlare in un prossimo futuro), aperto ai contributi di tutti, con un ampio spazio dedicato alle attività delle Sezioni Regionali e al dialogo con i soci. Vi prego di apprezzare lo sforzo meritorio di quanti hanno collaborato e collaboreranno al bollettino e in particolare di Sandro Gentile che si è assunto l'onere (e la responsabilità!) di coordinare questa iniziativa».*

In questi anni il Giornale è cresciuto ed è molto cambiato per veste editoriale, contenuti e struttura, fino ad assumere la dignità di una vera e propria rivista scientifica, senza però mai dimenticare il taglio societario

con le rubriche dedicate alle attività dei Gruppi, delle Sezioni Regionali e ai documenti istituzionali di AMD ed Intersocietari.

Lungo questa strada ho avuto molti splendidi compagni di viaggio che in modo sempre volontaristico hanno spesso sacrificato ore di riposo (in specie quello notturno e quello dei week end) per rivedere, migliorare, consigliare, lavorando in silenzio e senza far mostra di sé. Ho trovato nella casa editrice Idelson Gnocchi una collaborazione ed un sostegno di elevatissimo profilo, fino alla disponibilità a realizzare spesso l'impossibile (per tempi e tipologia di prodotti editoriali) instaurando un rapporto diventato oltre che di stima professionale anche di reale amicizia; ho avuto la costante, inappuntabile e professionale collaborazione di Antonio Esposito come Redattore capo: con lui è stato semplice, gradevole e proficuo lavorare. Ho avuto la fiducia dei Presidenti Cucinotta, Valentini, Comaschi, Arcangeli, Giorda, Ceriello che mi hanno voluto costantemente alla Direzione del Giornale.

Trasmetto il testimone con la soddisfazione di aver fatto crescere il Giornale di AMD e di averlo guidato nel percorso che lo ha portato a diventare una vera e propria rivista scientifica societaria.

Auguro al nuovo Direttore altrettanta soddisfazione di quanta in questi anni ha accompagnato l'intenso lavoro mio e dell'intero board redazionale, sostenuto di buon grado con spirito di servizio e con l'unico obiettivo di rendere sempre migliore il nostro Giornale.

Sandro Gentile

* La ristampa anastatica di questo pionieristico numero zero vi è offerta come supplemento al presente fascicolo.

AMD

il giornale di

Rivista dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Editoriali

- *L'editoriale del Presidente*
N. Musacchio
- *Chi andrebbe in guerra con le cartucce bagnate?*
S. Gentile

Articoli originali

- *Indicatori di processo dell'assistenza diabetologica in Liguria valutati attraverso i database amministrativi*
R. Carloni, A. De Micheli, D. Gallo et al.
- *Effetti sulla variabilità glicemica, il controllo glico-metabolico e il grado di soddisfazione dei pazienti di un sistema con microinfusore integrato con sensore rispetto al solo microinfusore in pazienti con diabete mellito di tipo 1*
G. Derosa, A. D'Angelo, P. Maffioli
- *La metodica bicarbonato-dialisi paragonata a emodiafiltrazione sulle escursioni glicemiche nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale con e senza diabete mellito di tipo 2*
G. Derosa, C. Libetta, P. Esposito et al.
- *Un esempio di buona pratica clinica nello screening del diabete mellito di tipo 2. Lo studio S.D.P. (Screening Diabete Palermo)*
T. Iraci, V. Di Carlo, L. Galvano et al.

Il Diabetologo e la pratica clinica

- *Valutazione del grasso addominale con metodo VisCan in un gruppo di pazienti obesi sottoposti ad un modello educativo denominato Group Care*
G. Guarino, M. Sofia, T. Della Corte et al.
- *Obesità e social network: quando l'ironia sbaglia strada*
G. Guarino, M. Sofia, T. Della Corte et al.

Editorials

- *President's Editorial*
N. Musacchio **243**
- *Who should be at war with wet cartridges?*
S. Gentile **244**

Original articles

- *Assessment of the diabetes process indicators of care in Liguria region through administrative databases*
R. Carloni, A. De Micheli, D. Gallo et al. **246**
- *Effects on glycemic variability, glyco-metabolic control and patients' satisfaction of an insulin pump integrated with continuous glucose monitoring system in type 1 diabetic patients*
G. Derosa, A. D'Angelo, P. Maffioli **251**
- *Bicarbonate dialysis compared to hemodiafiltration on glycemic excursions in patients with end stage renal disease with and without type 2 diabetes mellitus*
G. Derosa, C. Libetta, P. Esposito et al. **258**
- *A good clinical practice in screening for type 2 diabetes. The S.D.P. (Screening Diabetes Palermo) study*
T. Iraci, V. Di Carlo, L. Galvano et al. **264**

Diabetologist and Clinical Practice

- *Evaluation of abdominal fat with VisCan method in a group of obese patients undergo an educational model called "Group Care"*
G. Guarino, M. Sofia, T. Della Corte et al. **268**
- *Obesity and social networks: when the irony wrong way*
G. Guarino, M. Sofia, T. Della Corte et al. **272**

Attività dei Gruppi AMD	
• <i>Il modulo di prescrizione dell'esercizio fisico: esperienza di start-up del Gruppo regionale AMD Campania Diabete e Attività Fisica</i> S. Colarusso, E. Rossi, M. Ciotola et al.	
<hr/>	
Attività delle Sezioni regionali	
• <i>XXI Congresso Regionale AMD-SID Lombardia 2-3 ottobre 2015</i>	
<hr/>	
Le News di AMD	
• <i>Newsletter Annali AMD n. 13</i>	
• <i>Newsletter Rete di Ricerca n. 29</i>	
• <i>News dal CDN</i>	
• <i>Gruppo Terapia Iniettiva</i>	
• <i>Gruppo Medicina di Genere</i>	
• <i>News tematiche</i>	
<hr/>	
AMD Groups' Activities	
• <i>Exercise prescription form: start-up experience of AMD Campania working group on Diabetes and Physical Activity</i> S. Colarusso, E. Rossi, M. Ciotola et al.	276
<hr/>	
AMD Regional Sections' Activities	
• <i>XXI AMD-SID Regional Congress Lombardia 2-3 ottobre 2015</i>	279
<hr/>	
AMD News	
• <i>AMD Annals n. 13</i>	305
• <i>AMD Research Network n. 29</i>	308
• <i>CDN News</i>	310
• <i>Injection Therapy Workgroup</i>	311
• <i>Gender Medicine Workgroup</i>	313
• <i>Topic News</i>	315

In copertina: foto di Marco Gargiulo, donata al Giornale di AMD.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com

Minieditoriale del Presidente AMD



N. Musacchio

nicoletta.musacchio@gmail.com

Unità Operativa Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, A.O. ICP, Milano

Il Giornale di AMD, 2015;18:243

Carissimi Colleghi e Amici,

in questi giorni il tema dell'autocontrollo glicemico, con particolare riguardo alle decisioni da parte di molti Sistemi Sanitari Regionali di indire gare per l'approvvigionamento dei sistemi di automonitoraggio e di spostare su figure sanitarie diverse dal team specialistico di cura la responsabilità dell'addestramento/formazione delle persone con diabete al corretto utilizzo dei presidi, è stato al centro di un intenso scambio di comunicazioni tra le maggiori società scientifiche diabetologiche (AMD, SID, SIEDP, OSDI). Sul tema tutto il Direttivo Nazionale ha ritenuto opportuno e doveroso inviare una lettera (con SIEDP e OSDI), condivisa nei contenuti con SID, al Ministero della Salute, agli Assessori della Sanità e ai Direttori Generali delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano.

Abbiamo voluto rappresentare che, se è vero che la modalità di acquisto tramite gara può anche garantire una buona tecnologia di base per tutti, essa induce, anche di fronte ad un capitolato di gara tecnicamente ben preparato, una inevitabile e forte limitazione nella possibilità di scegliere, da parte dello specialista e del team diabetologico, nonché dello stesso paziente, tra i diversi dispositivi medici disponibili, quello che maggiormente si adatta al quadro clinico, psicologico e comportamentale di ogni singolo.

Certamente ritarda o impedisce del tutto la possibilità di accedere in tempo reale alle importanti innovazioni tecnologiche oggi sempre più frequentemente a disposizione.

Se poi si pensa che per autocontrollo si deve far riferimento alla pratica che comprende sia la misurazione strutturata (monitoraggio) della glicemia capillare che l'interpretazione dei risultati e l'individuazione di interventi terapeutici coerenti a migliorarli, si comprende perché il percorso di educazione terapeutica strutturata

che le persone con diabete devono effettuare, sia definito indispensabile negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD e SID, nelle Raccomandazioni Position Statement OSDI e più specificatamente nelle Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, risultato di un consenso intersocietario (AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL) tra esperti nell'assistenza alla persona con diabete.

È proprio l'"autocontrollo della glicemia" ad essere oggetto di specifica attenzione, per pazienti e professionisti, nell'obiettivo di miglioramento (n. 9 - pag. 69) nel Piano Nazionale del diabete (2012), nell'ambito dell'impiego appropriato dei dispositivi medici.

Educare il paziente ad interpretare correttamente le informazioni contenute nei dati glicemici dell'autocontrollo permettono al paziente stesso una partecipazione attiva, consapevole e motivata alla cura della propria salute, con il supporto del suo team di cura.

Solo un team specialistico esperto riesce a garantire tale risultato.

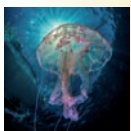
Siamo consapevoli delle esigenze di risparmio del Sistema Sanitario Nazionale, ma un intervento che avesse come conseguenza la limitazione di scegliere, prescrivere e monitorare con appropriatezza e competenza i sistemi per l'automonitoraggio glicemico, porterebbe a ridurre la compliance del paziente, con una conseguente riduzione di efficacia della terapia e un inevitabile aumento del rischio per quel paziente.

Per questo, carissimi colleghi ed amici, vi chiedo di sorvegliare con attenzione quanto avviene nelle vostre realtà.

Come sempre, buon lavoro!

Nicoletta Musacchio

Presidente Nazionale AMD 2015-2017



Chi andrebbe in guerra con le cartucce bagnate?



S. Gentile

s.gentile1949@gmail.com

Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Diabete, Appropriatazza, Lipodistrofie, Tecnica iniettiva

Keywords: Diabetes, Appropriateness, Lipodystrophy, Injection technique

Il Giornale di AMD, 2015;18:244-245

Sì, siamo in guerra! I diabetologi sono in guerra e devono difendere la propria specificità contro il sistema che tende a soverchiarli. Altre branche della medicina e non solo... si appropriano *impropriamente* di competenze specifiche, l'onda crescente ed in continuo aumento dei casi di diabete richiede risorse sempre meno disponibili, il sistema tende a tagliare risorse e tagliare e tagliare in modo orizzontale, nelle stanze dei bottoni si scavalcano competenze, appropriatezza, personalizzazione, termini incomprensibili ad orecchie sorde e *che non vogliono capire e sentire*.

A tutto questo si aggiunge il gran numero di diabetici non a target. Gli Annali lo confermano e circa il 50% degli insulino-trattati viaggia su valori di glicata inaccettabili e per anni. Lo so, mi potreste rispondere che il trattamento insulinico è difficile da accettare per i diabetici e complesso da monitorare per i diabetologi, che c'è poco tempo e troppo pochi momenti di condivisione, che l'educazione è difficile e poco o nulla pagata, che le cose da fare negli striminziti pochi minuti che il sistema ci obbliga a dedicare ai nostri pazienti sono tante e che non sempre si può controllarle tutte e così via. Sta di fatto che se un marziano ci guardasse da un telescopio e vedesse quanto sofisticate sono le insuline oggi disponibili, quanto tecnologici sono diventati gli strumenti per l'iniezione ed il monitoraggio della glicemia, si meraviglierebbe molto dello scarso impatto che tutto questo ha sul controllo glicemico e, soprattutto, sulla salute ed il benessere dei *nostri* pazienti.

È come avere un fucile di ultima generazione e cartucce super-sofisticate in grado di assicurare prestazioni inimmaginabili e poi andare in guerra con le cartucce bagnate!

La metafora a mio parere calza a pennello con quanto accade nel mondo – non solo in Italia – ai diabetici. Sono fresco degli stimoli culturali ed emotivi di un convegno internazionale sulle tecniche iniettive e sulle conseguenze derivanti da errori di somministrazione e quindi in posizione privilegiata per poter fare una sintesi e riportarvi impressioni e dati. Non siamo solo noi italiani ad avere problemi. Nel mondo la media di lipodistrofie cutanee dovute ad errori di tecnica iniettiva è di oltre il 60%!

Significa che più di un paziente su due presenta questa alterazione della pelle e ne paga le conseguenze. Infatti, vi è una correlazione altamente significativa tra

presenza di lipoipertrofie (LH) e glicata > 8%, ampia variabilità glicemica, alta frequenza di ipoglicemie inspiegabili ed imprevedibili⁽¹⁾, così come la frequenza di ricorso al pronto soccorso per ipoglicemie gravi è significativamente maggiore in presenza di LH⁽²⁾. Ed il conto è salato sia in termini economici (ogni accesso costa al sistema almeno 800 euro) che per le conseguenze che un evento sconvolgente come un'ipoglicemia severa e la paura che ne consegue hanno sulla qualità di vita e sulla futura aderenza alla terapia di ogni paziente. Sì, perché per paura dell'ipoglicemia i pazienti tendono da quel momento in poi a ridurre o a saltare le dosi di insulina, specie quelle serali!

Sebbene siamo in buona compagnia, dobbiamo però fare i conti con la nostra realtà. Intendo dire che i dati della survey lanciata da AMD nel 2014 sulle lipodistrofie⁽³⁾ impietosamente mettono a nudo la realtà perché solo 69 tra diabetologi e infermieri OSDI hanno partecipato alla raccolta dati, rispetto a tutti i soci AMD e OSDI! Ma questo non basta, dei partecipanti solo pochi hanno fornito i dati richiesti, vale a dire 20 schede di diabetici insulino-trattati, mentre pochi hanno invece contribuito con oltre 100 schede-pazienti. Come dimostrano questi dati, l'interesse al problema è estremamente marginale, sebbene operiamo in un mondo specialistico e sappiamo che la farmacocinetica e farmacodinamica dell'insulina sono fondamentali per raggiungere i target. Un esempio su tutti può meglio rendere l'idea: se glargine viene iniettata con ago lungo o facendo una plica cutanea in modo sbagliato, questa ha un'elevata probabilità di finire nel tessuto muscolare e non nel grasso sottocutaneo, con il risultato di venire trasformata da basale in rapida e le conseguenze le potete ben immaginare. Quindi, se non intervengono gli esperti del settore a prevenire o limitare gli errori dei pazienti all'atto dell'iniezione, potrebbe accadere che il nostro amico marziano tirato in ballo prima possa pensare che le lipoipertrofie siano il sito preferenziale per iniettare l'insulina...

Eppure non è la prima volta che sulle pagine di questo giornale viene affrontato questo tema⁽⁴⁻⁸⁾ e sul sito istituzionale (www.aemmedi.it) sono presenti molti materiali (slides, Documenti di Consenso e Linee Guida) prodotte dal Gruppo Inter-societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive e sulla sicurezza delle iniezioni. Negli ultimi tre congressi nazionali (Roma 2013, Bave-

no 2014 e Genova 2015) è stata data molta importanza al tema delle raccomandazioni sulle tecniche iniettive a cui sono state dedicate intere sessioni con Tavole rotonde e relatori internazionali. Infine, sono ancora fresche di stampa le nuove Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali, appena pubblicate sul fascicolo 3 di questo Giornale e sul sito AMD⁽⁹⁾.

Mi auguro vivamente che tutto questo lavoro possa avere un ritorno in termini di crescita della *competence* delle équipes diabetologica che ciò possa contribuire a ridisegnare "al rialzo" la figura del diabetologo ed il riconoscimento della sua specifica funzione. Mi auguro ancora che attraverso queste brevi note si accenda una fiammella in ognuno di noi che lo porti ad operare in modo nuovo ed a sentirsi dire dai pazienti ai quali insegniamo come rimediare ai danni prodotti da scorrette tecniche iniettive "dopo anni di diabete queste cose non me le aveva dette nessuno: è la prima volta che le sento e mi accorgo di scoprire come un nuovo mondo".

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-in-

jecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* 39(5):445-53, 2013.

2. Tandon N, Kalra S, Balhara YP et al. Forum for Injection Technique (FIT), India: The Indian recommendations 2.0, for best practice in Insulin Injection Technique, 2015. *Indian J Endocrinol Metab* 19(3):317-31, 2015.
3. Report Survey Lipodistrofie del 10.09.2014 del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_intesocietari/Report_Survey_Lipodistrofie_10_09_2014.pdf.
4. Gentile S, Strollo F. Lesioni cutanee, terapia insulinica e compenso metabolico. *Il Giornale di AMD* 13:39-41, 2010.
5. Gentile S. Sicurezza e gestione del rischio delle iniezioni in diabetologia. *Il Giornale di AMD* 15:227-229, 2012.
6. Gentile S, Guarino G, Carbone L, Agrusta M, Strollo F. Alterazioni di cute e sottocute da somministrazione di insulina e fattori associati nel diabetico tipo 2 insulinotattato. *Il Giornale di AMD* 16:294-297, 2013.
7. Consensus 2014 AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive nel soggetto diabetico A cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive. *Il Giornale di AMD* 17:176-181, 2014.
8. Documento di Consenso su Gestione e Utilizzo dei Sistemi Iniettivi dell'insulina in Ospedale a cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche Iniettive. *Il Giornale di AMD*, 18 (2S):4-20, 2015.
9. Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali. Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID. Gentile S, Giancaterini A (AMD); Cucco L, Lo Grasso G (OSDI); Porcellati F, Laviola G (SID). *Il Giornale di AMD* 18:209-217, 2015.



Indicatori di processo dell'assistenza diabetologica in Liguria valutati attraverso i database amministrativi



R. Carloni¹, A. De Micheli¹, D. Gallo¹, R. Oneto²
Roberto.Carloni@regione.liguria.it

¹Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova; ²Liguria Digitale, Genova

Parole chiave: Cura del diabete, Indicatori di processo, Basi di dati amministrativi, Gestione integrata
Keywords: Diabetes care, Process assessment, Administrative databases, Disease management

Il Giornale di AMD, 2015;18:246-250

Riassunto

La valutazione degli indicatori di processo e di risultato in diabetologia è indispensabile per migliorare l'assistenza. I singoli erogatori di assistenza sono in grado farlo attraverso le cartelle informatizzate, tuttavia le prestazioni sono erogate da attori diversi, in tempi diversi, e ciò rende difficile la conoscenza dei dati su tutta la popolazione, più facilmente estrapolabile attraverso i database amministrativi.

Scopo del lavoro. Valutare gli indicatori di processo dell'assistenza diabetologica in Liguria per poter misurare l'efficacia ed il miglioramento nel tempo dei programmi di gestione integrata del diabete tipo 2 non in terapia insulinica.

Materiali e metodi. La Banca Dati Assistito regionale è una base di dati relazionale costruita a partire dai flussi informativi istituzionali e che attraverso sistemi di record linkage basati su un codice anonimo mette in relazione ogni assistito con tutte le prestazioni che gli sono state erogate dal SSN. La BDA ligure è basata sulle prestazioni sanitarie dal 2010 al 2013. Sono stati raccolti come indicatori intermedi di processo: % soggetti che assumono antidiabetici con Hb A_{1c} ogni 6 mesi ed ogni anno; con esame urine ogni anno; con una creatininemia/anno; con esame del fundus oculi ogni anno, negli anni 2012 e 2013.

Risultati. In Liguria risultano essere presenti 87905 diabetici di cui 20921 trattati con insulina, 48729 trattati con altri antidiabetici; in 18255 di questi non è stato individuato un trattamento farmacologico in atto. I soggetti che assumono antidiabetici e non insulina con Hb A_{1c} valutata ogni 6 mesi sono pari al 35.1% nel 2012 e 31.8% nel 2013; quelli con Hb A_{1c} valutata ogni 12 mesi sono il 67.2% nel 2012 e il 63.9% nel 2013; quelli con esame urine ogni 12 mesi sono 60.8% nel 2012 e 59.0% nel 2013; quelli con 1 test creatininemia/anno sono 65.8% nel 2012 e 63.5% nel 2013; quelli con esame del fundus oculi ogni anno sono 16.2% nel 2012 e 16.0% nel 2013.

Conclusioni. I dati iniziali dimostrano che il sistema è in grado di descrivere in modo adeguato l'assistenza e che il livello di assistenza erogata in Liguria è accettabile. I limiti del lavoro sono legati al fatto che non sono registrabili le prestazioni erogate in strutture private; gli indicatori possono essere parzialmente sottostimati. Il basso numero di esami del fundus è verosimilmente legato a un consistente ricorso a prestazioni private non rilevabili nei database amministrativi. Il presente sistema di raccolta dati è un metodo rapido per ottenere dati riassuntivi sulla qualità dei processi di cura e valutarne l'evoluzione nel tempo in relazione alle modificazioni strutturali dell'erogazione dell'assistenza.

Summary

The evaluation of the process and outcome indicators in diabetes care is essential to improve the quality of assistance. Individual service providers are able to do so through computerized medical records, however different actors provide care at different times and this makes it difficult to know the overall population data, more knowable through administrative databases.

Aim. Evaluating the process indicators of assistance in Liguria Region and prospectively measuring the improvement of managed care programs for not insulin-treated type 2 diabetic patients.

Materials and methods. The patient regional database is a relational database built by institutional information flows through record linkage systems based on an anonymous code that relates each patient to all services provided by the NHS. Actually, the patient regional database is built on health benefits from 2010 to 2013. We collected, as process intermediate indicators, the following percentage: percentage of subjects taking oral antidiabetic drugs with HbA_{1c} checked every 6 months and each year; urine examination checked every 6 months; serum creatinine checked every year; eye examination performed every year, in the years 2012 and 2013.

Results. In Liguria, there are 87905 diabetic people, 20921 are treated with insulin, 48729 are treated with other anti-diabetic drugs; for 18255 drug treatment is unknown. Non-insulin drug taking diabetic patients with HbA_{1c} every 6 months amounted to 35.1% in 2012 and 31.8% in 2013; those with Hb A_{1c} every 12 months amounted to 67.2% in 2012 and 63.9% in 2013. Those with urine examination every 12 months were 60.8% in 2012 and 59.0% in 2013. Those with serum creatinine checked once a year were 65.8% in 2012 and 63.5% in 2013. Those with eye examination every year were 16.2% in 2012 and 16.0% in 2013.

Conclusions. The preliminary data show that the system is able to describe adequately diabetes care processes and that the level of diabetes assistance in Liguria is acceptable. The limits of the work are related to the fact that the benefits paid in private structures are not recorded and so the indicators may be understated. The low number of eye examinations is probably linked to defective proof of identity in the database. The present data collection system is a quick way to get summary data about the quality of care processes and to assess its evolution over time in relation to structural changes in the supply of the assistance.

Introduzione

La valutazione degli indicatori di processo e di risultato in diabetologia è indispensabile per monitorare e migliorare l'assistenza. L'utilizzo di cartelle cliniche informatizzate ha reso nel tempo nel tempo più facile e rapida la raccolta di questi dati e permesso agevoli raffronti fra singole strutture assistenziali o gruppi di strutture assistenziali fra loro collegate⁽¹⁾.

Nell'ambito delle malattie croniche spesso però le prestazioni sono erogate da attori diversi ed in tempi diversi, e ciò rende difficile la conoscenza dei dati su tutta la popolazione: tali dati sono indispensabili per avere una visione complessiva, più utili per programmare interventi migliorativi estesi a tutti i malati, capaci di garantire efficacia, efficienza ed equità di accesso alla cure^(2,3). I dati raccolti da singoli erogatori di assistenza o da gruppi omogenei di professionisti, anche su numeri molto grandi, descrivono gli interventi sulla specifica popolazione assistita, che spesso è selezionata per caratteristiche diverse dalla popolazione generale per età, stadio di malattia, complessità e quant'altro⁽⁴⁾.

I database amministrativi, per quanto i loro dati siano ricavabili con difficoltà metodologiche soprattutto nella identificazione, attraverso fonti diverse, dei soggetti da valutare^(5,6), permettono tuttavia la conoscenza di dati su tutta la popolazione interessata, indipendentemente dagli erogatori di cura e dai setting assistenziali e permettono anche una precisa valutazione delle prestazioni effettivamente erogate, con la possibilità di valutarne appropriatezza e costi^(7,8).

Nell'ambito dei progetti per il disease management delle patologie croniche, la Giunta regionale della Liguria, con la delibera n. 518 del 4/5/2012 ha reso esecutivo il "Protocollo per la gestione integrata delle patologie croniche epidemiologicamente più rilevanti (diabete, scompenso cardiocircolatorio, broncopneumopatia cronica ostruttiva)". Tale protocollo prevede alcuni indicatori di processo per l'assistenza al diabete di tipo 2 non in terapia insulinica, oggetto di gestione integrata fra la medicina specialistica diabetologica e la medicina generale territoriale.

Lo scopo del presente lavoro è valutare, attraverso la riorganizzazione dei dati contenuti nei database amministrativi, tali indicatori di processo in tutta la popolazione diabetica tipo 2 ligure non trattata con insulina, negli anni 2012 e 2013, per delineare una linea di base dell'attuazione dei processi, su cui valutare nel tempo gli ipotizzabili miglioramenti derivanti da un'applicazione sistematica del programma di gestione integrata del diabete tipo 2.

Materiali e metodi

La fonte dei dati è la Banca Dati Assistito (BDA) regionale, una base di dati relazionale costruita a partire dai flussi informativi istituzionali e che attraverso sistemi di record linkage basati su un codice anonimo mette in relazione ogni assistito con tutte le prestazioni che gli sono state erogate dal SSN. La BDA ligure è basata

sulle prestazioni sanitarie dal 2010 al 2013. Per mezzo della BDA sono stati identificati tutti i soggetti diabetici liguri, attraverso le esenzioni ticket, le schede di dimissione ospedaliera, le prescrizioni farmaceutiche, suddivisi in gruppi sulla base della terapia seguita⁽⁹⁾. Per i soggetti diabetici non trattati con insulina, la già citata delibera di giunta regionale n. 518 del 4/5/2012 prevede un percorso diagnostico terapeutico di gestione integrata fra medicina specialistica e medicina generale, comprendente indicatori di processo della qualità di cura. Per questi soggetti sono stati quindi raccolti, per gli anni 2012 e 2013, gli indicatori intermedi di processo previsti dalla delibera, cioè la percentuale dei soggetti che assumono antidiabetici in cui siano state valutate: HbA_{1c} ogni 6 mesi o ogni anno; esame urine ogni 6 mesi; creatininemia ogni anno; esame del fundus oculi ogni anno.

Risultati

Secondo i nostri dati la popolazione diabetica in Liguria, nel 2013, è costituita da un totale di 87905 diabetici. La popolazione della Liguria al 31 dicembre 2013 risulta di 1.591.939 abitanti⁽¹⁰⁾. La prevalenza globale del diabete stimata è pertanto pari al 5.5%.

Fra i diabetici 20921 (23.8%) sono trattati con insulina, 48729 (55.4%) trattati con altri farmaci antidiabetici; in 18255 (20.8%) non è stato individuato un trattamento con farmaci (Figura 1). I diabetici trattati con insulina sono stati individuati sulla base di una DDD⁽¹¹⁾ $\geq 10\%$; mentre quelli con altri ipoglicemizzanti sulla base di una DDD $\geq 30\%$.

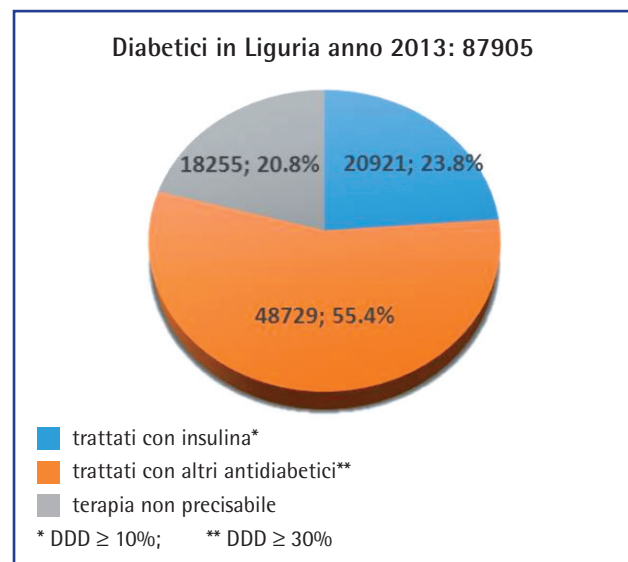


Figura 1. Popolazione diabetica in Liguria, suddivisa per terapia.

* DDD (defined daily dose) o dose definita giornaliera, unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'Organizzazione mondiale della sanità come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto".

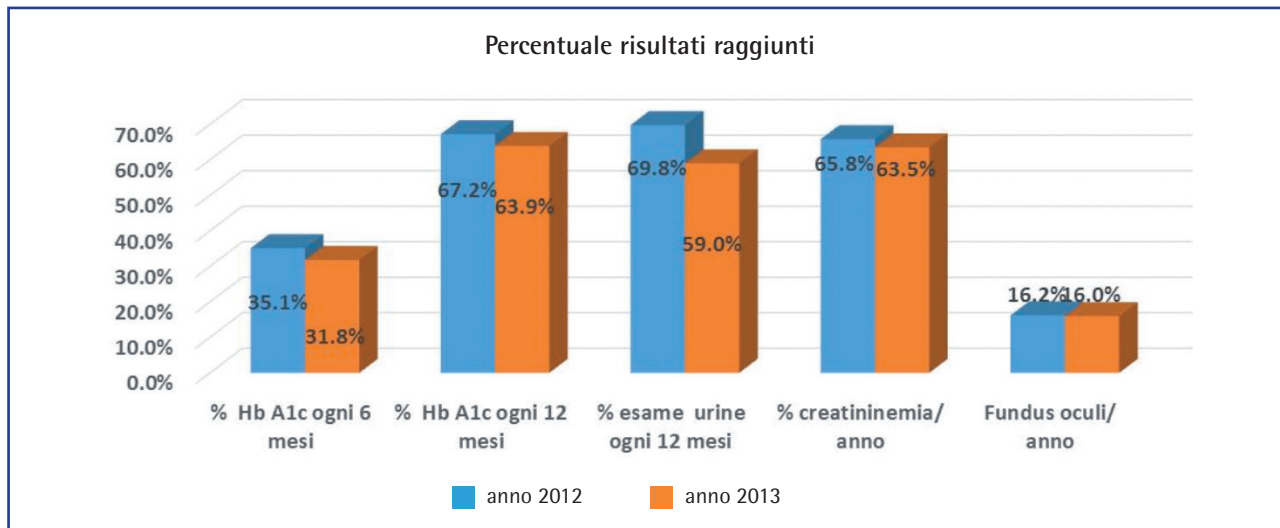


Figura 2. Indicatori di processo nei diabetici di tipo 2 non trattati con insulina.

L'analisi degli indicatori di processo definiti dalla delibera regionale ha evidenziato che i soggetti che assumono antidiabetici e non insulina con Hb A_{1c} valutata ogni 6 mesi sono pari al 35.1% nel 2012 e al 31.8% nel 2013; quelli con Hb A_{1c} valutata ogni 12 mesi sono il 67.2% nel 2012 e il 63.9% nel 2013; quelli con esame urine ogni 12 mesi sono stati 60.8% nel 2012 e 59.0% nel 2013; quelli con 1 test creatininemia/anno sono stati 65.8% nel 2012 e 63.5% nel 2013; quelli con esame del fundus oculi ogni anno sono stati 16.2% nel 2012 e 16.0% nel 2013 (Figura 2). Le piccole differenze fra i due anni sono verisimilmente attribuibili alla metodologia di raccolta delle informazioni dai database.

Discussione

Prevalenza del diabete e trattamento

I dati iniziali dimostrano che il sistema è in grado di descrivere in modo adeguato l'assistenza e che il livello di assistenza erogata in Liguria è accettabile, seppure migliorabile.

La prevalenza globale del diabete stimata dai nostri dati è pari al 5.5%. La prevalenza del diabete in Italia nel 2012 secondo i dati forniti dall'Istat nel 2013 è del 5.4%⁽¹²⁾; secondo la stessa fonte la prevalenza in Liguria è pari al 5.9%. I dati rilevati dall'osservatorio ARNO relativi al 2012 riportano una prevalenza del diabete del 6.2%⁽¹³⁾.

Un rilevamento fatto in Liguria nel 2010, con metodologia simile a quella utilizzata nel presente studio stimava il numero totale dei diabetici in 89224 su 1616788 abitanti con una prevalenza del 5.51%⁽¹⁴⁾.

Il dato sulla prevalenza è quindi allineato a quelli raccolti con altre metodiche, a testimonianza dell'efficacia del reclutamento dei pazienti, avvenuto, per altro, per quei pazienti che, a qualunque titolo avevano avuto una interazione con il Servizio Sanitario Regionale.

I dati sul numero di pazienti nelle diverse categorie di trattamento hanno un modesto rilievo epidemiolo-

gico, poiché non classificano i diversi tipi di diabete ma solo il consumo di farmaci. Individuano comunque con chiarezza la categoria dei pazienti diabetici tipo 2 non trattati con insulina (48729, 55.4%), che costituiscono l'obiettivo del progetto di gestione integrata del diabete deliberato dalla Regione Liguria.

Il numero dei pazienti in cui non è stato individuato un trattamento con farmaci è elevato (18255, 20.7%). Questi comprendono senza dubbio una quota parte di diabetici che sono trattati solo con la prescrizione di norme igienico dietetiche, ma può comprendere anche pazienti che comprano direttamente i farmaci senza prescrizione a carico del SSR (molti farmaci antidiabetici orali sono generici o genericati ed a basso costo) abitualmente o occasionalmente e non raggiungono le DDD minime per essere classificati fra i consumatori.

Indicatori di processo

L'analisi degli indicatori di processo definiti dalla delibera regionale ha evidenziato che i soggetti che assumono antidiabetici e non insulina con Hb A_{1c} valutata ogni 6 mesi sono pari al 35.1% nel 2012 e al 31.8% nel 2013; quelli con Hb A_{1c} valutata ogni 12 mesi sono il 67.2% nel 2012 e il 63.9% nel 2013; quelli con esame urine ogni 12 mesi sono stati 60.8% nel 2012 e 59.0% nel 2013; quelli con 1 test creatininemia/anno sono stati 65.8% nel 2012 e 63.5% nel 2013; quelli con esame del fundus oculi ogni anno sono stati 16.2% nel 2012 e 16.0% nel 2013.

In un terzo circa dei diabetici non trattati con insulina la Hb A_{1c} viene valutata ogni 6 mesi; per questo dato non esistono elementi di raffronto con altre realtà italiane. Pur trattandosi di dati su una popolazione generale di diabetici di tipo 2, quindi verisimilmente in parte non complicati è instabile, il dato è suscettibile di ampio miglioramento, in considerazione del fatto che gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 – con un livello di raccomandazione elevato, anche se

basato su un livello di prova basso – indicano chela valutazione dell'Hb A_{1c} deve essere effettuato non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente diabetico, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)⁽¹⁵⁾. La scelta dell'indicatore del controllo della Hb A_{1c} due volte all'anno è senz'altro, quindi, un buon indicatore di una corretta pratica clinica, raggiunta al momento tuttavia solo in circa 1/3 dei diabetici liguri, indipendentemente dal setting assistenziale.

In circa due terzi dei pazienti liguri la Hb A_{1c} viene invece valutata annualmente. Gli annali AMD 2012⁽¹⁶⁾ riportano che, nel 2011, il 93.6% dei pazienti ha eseguito, nei centri specialistici diabetologici italiani, almeno 1 determinazione di Hb A_{1c} all'anno. In Liguria la Hb A_{1c} è stata eseguita una volta all'anno nel 94% dei pazienti dei Servizi di diabetologia⁽¹⁷⁾. L'ambiente di cura diverso con l'affidamento a cure specialistiche mirate e la presumibile maggiore complessità ed intensità assistenziale dei pazienti seguiti presso i Servizi di diabetologia è una spiegazione della netta differenza dell'indicatore di risultato in ambiente specialistico rispetto alla intera popolazione. Viste le differenze esistenti tra setting assistenziali differenti (strutture specialistiche vs Medicina di famiglia) risulta difficile il confronto degli outcomes. In ogni caso i dati raccolti, in quanto estratti dalla popolazione generale dei diabetici, sono comunque un punto di partenza importante per valutare i progressi della qualità dell'assistenza diabetologica eventualmente ottenuti attraverso una gestione integrata con un PDTA condiviso fra medicina generale e specialisti diabetologi, che miri ad omogeneizzare e migliorare la qualità della cura per tutti i diabetici, in ogni setting assistenziale.

L'esame urine è il più antico e comune esame eseguito nei pazienti diabetici, per le molteplici informazioni cliniche che se ne possono ricavare, per questo è stato scelto come indicatore. L'esame risulta eseguito in poco meno dei due terzi dei pazienti diabetici per una volta all'anno. Data la semplicità dell'esame è una percentuale bassa e migliorabile, tuttavia è anche possibile che una limitata prescrizione dell'esame derivi dal fatto che esso viene ritenuto, non correttamente, un esame obsoleto.

Anche la creatininemia viene valutata annualmente in circa 2/3 dei pazienti. Anche se la microalbuminuria è un indice precoce di nefropatia diabetica ed un fattore di rischio cardiovascolare, la creatinemia è comunque l'indice più specifico di evoluzione della nefropatia diabetica verso l'insufficienza renale, elemento prognostico sfavorevole per la patologia cardiovascolare⁽¹⁸⁾ e la mortalità nei diabetici^(19,20).

Negli annali AMD la funzionalità renale è valutata annualmente (dati 2011) nel 51.1% dei soggetti seguiti in centri specialistici¹⁶. In Liguria la funzionalità renale è valutata annualmente (dati 2011) nel 38.9% dei soggetti seguiti in centri specialistici¹⁷. Poiché questi dati risultano dalla registrazione su cartelle informatizzate, potrebbero essere sottostimati per inaccuratezza nella compilazione, mentre i database amministrativi fornisc

scono tutti gli esami eseguiti, con l'eccezione di quelli eseguiti in strutture private non in convenzione. Il livello raggiunto dall'indicatore di processo nei diabetici tipo 2 liguri appare quindi buono, anche se il risultato dovrebbe tendere addirittura al 100%.

L'analogia dei valori dei tre indicatori potrebbe portare all'ipotesi che esista un gruppo di diabetici in cui tutti i parametri essenziali sono controllati, contrapposto ad un altro gruppo (un terzo circa dei soggetti) in cui non si eseguono controlli. Questa ipotesi potrà essere verificata con ulteriori analisi dei database amministrativi.

I soggetti in cui è stato eseguito un esame del fundus oculi ogni anno sono stati 16.2% nel 2012 e 16.0% nel 2013, un valore decisamente basso anche se le linee guida italiane⁽¹⁵⁾ indicano che pazienti con diabete tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi alla diagnosi di diabete (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A) ed i successivi esami dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni; se la retinopatia è in progressione, l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A). In assenza di dati sulla prevalenza di danno retinico nei diversi stadi nei diabetici è difficile valutare il significato di questo indicatore. Va anche precisato che l'individuazione delle visite specialistiche nei database amministrativi è molto difficile ed una discreta parte dei diabetici potrebbe essere stata visitata da specialisti privati e quindi non registrata nei database. A titolo di raffronto, nonostante le ovvie differenze nel livello di cura e di complessità dei pazienti, si riporta che nei centri diabetologici italiani il fundus oculi viene controllato annualmente nel 51.2% dei pazienti⁽¹⁶⁾ ed in quelli liguri nel 23.9%⁽¹⁷⁾. Anche in questo caso valgono le considerazioni sulla diversa gravità della retinopatia nei diversi pazienti e sulla possibile omessa registrazione degli esami nelle cartelle informatizzate, già citata per la valutazione della funzionalità renale.

Conclusioni

La Banca Dati Assistito regionale è una risorsa che permette di ottenere rapidamente dati riassuntivi sulla qualità dei processi di cura e valutarne l'evoluzione nel tempo in relazione alle modificazioni strutturali dell'erogazione dell'assistenza.

La raccolta sistematica periodica di questi ed altri indicatori, possibilmente anche di esito, almeno intermedio, potrà permettere la valutazione della efficacia delle diverse soluzioni organizzative per la assistenza diabetologica a tutti i cittadini liguri.

I limiti ed i punti di debolezza del lavoro sono legati al fatto che le prestazioni erogate possono essere sottostimate, perché le prestazioni erogate in strutture private non convenzionate non sono presenti negli archivi; il sistema di classificazione e registrazione delle visite specialistiche specifiche è al momento carente e non permette una valutazione adeguata, con possibili errori per difetto; esistono ancora alcune imprecisioni e disomogeneità nei flussi amministrativi.

Inoltre devono essere apportati miglioramenti alla tecnica di classificazione degli assistiti per meglio valutare lo stato dei diabetici che risultano non sottoposti a terapia farmacologica.

A partire da queste limitazioni la Banca Dati Assistito (BDA) regionale potrà essere perfezionata, meglio analizzata ed utilizzata con confidenza per raccogliere ed organizzare dati prospettici sui processi di cura dei pazienti diabetici in Liguria ed anche sugli esiti e sui costi.

I livelli della assistenza diabetologica in Liguria, valutati su indicatori semplici, ma comunque sempre raccogliibili agevolmente anche in modo prospettico, dimostrano che in circa un terzo dei casi (due terzi con criteri meno severi) vengono seguite prassi corrette per il monitoraggio nel tempo del compenso glicemico. Il follow up dell'evoluzione del danno renale è eseguito correttamente in circa i due terzi dei pazienti. In considerazione dell'elevato numero dei diabetici resta tuttavia rilevante il numero assoluto dei pazienti in cui non vengono seguite pratiche di monitoraggio nel tempo corrette e quindi a maggiore rischio di sviluppare complicanze.

Conflitto di interessi: nessuno per R. Carloni, D. Gallo, R. Oneto; Novo Nordisk Italia per A. De Micheli.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 52:557-71, 2015.
2. Shetty S, Secnik K, Oglesby AK. Relationship of glycemic control to total diabetes-related costs for managed care health plan members with type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 11:559-64, 2005.
3. Krumholz HM. Real-world imperative of outcomes research. *JAMA* 306:754-5, 2011.
4. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 27(9):1041-8, 2010.
5. Klompas M, Eggleston E, McVetta J, Lazarus R, Li L, Platt R. Automated detection and classification of type 1 versus type 2 diabetes using electronic health record data. *Diabetes Care* 36:914-21, 2013.
6. Lo-Ciganic W, Zgibor JC, Ruppert K, Arena VC, Stone RA. Identifying type 1 and type 2 diabetic cases using administrative data: a tree-structured model. *J Diabetes Sci Technol* 5:486-93, 2011.
7. Hansen MM, Miron-Shatz T, Lau AY, Paton C. Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives. *Contribution of the IMIA Social Media Working Group. Year Med Inform* 15:9:21-6, 2014.
8. Schneeweiss S. Learning from big health care data. *N Engl J Med* 370:2161-3, 2014.
9. Carloni R, De Micheli A, Gallo D, Landa P, Oneto R**. Governo delle cronicità: sistemi informativi e individuazione di gruppi di assistiti affetti da diabete. *Il Giornale di AMD*, 2015, in corso di stampa.
10. <http://www.istat.it/it/liguria> (consultato il 4 giugno 2015).
11. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/utilization/en/.
12. Istat Annuario statistico italiano 2013 <http://www.istat.it/it/archivio/107568>.
13. CINECA-SID. Rapporto ARNO Diabete 2014. Collana Rapporti ARNO. <http://www.cineca.it/it/content/rapporto-arno>.
14. ARS Liguria. Progetto Nocchiero. http://www.arsliguria.it/index.php?option=com_content&view=article&id=691&Itemid=283.
15. Associazione Medici Diabetologi/ Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per a cura del diabete mellito 2014, <http://www.standarditaliani.it/>.
16. Gruppo Annali AMD. Annali AMD 2012. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011). <http://infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf>.
17. Gruppo Annali AMD. Annali AMD VIII edizione (2014). Valutazione longitudinale 2004-2011 degli indicatori di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 nelle regioni italiane. http://infodiabetes.it/pages/annali_amd/.
18. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20:1813-1821, 2009.
19. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 380:1662-1673, 2012.
20. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 24:302-308, 2009.



Effetti sulla variabilità glicemica, il controllo glico-metabolico e il grado di soddisfazione dei pazienti di un sistema con microinfusore integrato con sensore rispetto al solo microinfusore in pazienti con diabete mellito di tipo 1



G. Derosa^{1,2,3}, A. D'Angelo^{1,3}, P. Maffioli^{1,4}
giuseppe.derosa@unipv.it

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; ³Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; ⁴Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

Parole chiave: Monitoraggio in continuo della glicemia, Variabilità glicemica, Pompa insulinica, Glicemia post-prandiale

Keywords: Continuous glucose monitoring system, Glycemic variability, Insulin pump, Post-prandial glucose

Il Giornale di AMD, 2015;18:251-257

Riassunto

Premessa. Nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 1, l'ampia variabilità glicemica è sicuramente il problema maggiore; spesso anche la terapia insulinica somministrata tramite microinfusore non è sufficiente per raggiungere un controllo glicemico adeguato.

Scopo del lavoro. Valutare gli effetti di una terapia con microinfusore integrato con un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS) rispetto al solo microinfusore sul controllo glicemico e sulla variabilità glicemica in pazienti diabetici di tipo 1, in uno studio clinico caso-controllo. Abbiamo anche valutato il grado di soddisfazione dei pazienti verso il trattamento, prima e dopo l'utilizzo del sensore, tramite il questionario Diabetes Treatment Satisfaction validato in italiano.

Descrizione sintetica della casistica e dei metodi. Abbiamo arruolato 38 soggetti con diabete mellito di tipo 1, con un controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata > 7,5%), in terapia insulinica con microinfusore da almeno tre mesi. Al basale, i pazienti sono stati istruiti ad usare un CGMS in grado di comunicare con il microinfusore (Medtronic Mini-Med Paradigm Veo) in un sistema integrato. È stata, inoltre, attivata la funzione di sospensione della somministrazione di insulina, in caso di ipoglicemia. Abbiamo valutato al basale, a 3 e 6 mesi dopo il posizionamento del dispositivo: le misure antropometriche, la variazione del valore di emoglobina glicata, glicemia a digiuno (FPG), glicemia post-prandiale (PPG).

Risultati. Dopo 6 mesi dal posizionamento del sistema integrato, abbiamo osservato una diminuzione del valore di emoglobina glicata. La variabilità della glicemia giornaliera, espressa come media di ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE), si è ridotta dopo il posizionamento del sistema integrato. Anche la variabilità glicemica da giorno a giorno (MODD) si è ridotta rispetto alla terapia con il solo microinfusore. Inoltre, abbiamo evidenziato un maggiore grado di soddisfazione del paziente verso il sistema integrato rispetto al solo microinfusore.

Conclusioni. Il sistema integrato microinfusore + CGMS migliora il controllo glicemico, la variabilità glicemica e il grado di soddisfazione dei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto al solo microinfusore.

Summary

Aim. To evaluate the effects of an insulin pump integrated with continuous glucose monitoring system (CGMS) compared to insulin pump alone on glycemic control, and blood glucose variability in type 1 diabetic patients, in a case-control clinical trial. We also evaluated the degree of patients' satisfaction to treatment.

Methods. We enrolled 38 type 1 diabetic subjects, with an inadequate glycemic control (glycated hemoglobin >7.5%), with an insulin pump from at least three months. At baseline, patients were instructed to use a CGMS able to communicate with the insulin pump (Medtronic MiniMed Paradigm Veo) in an integrated system. The function of suspension of insulin delivery, in case of hypoglycemia, was activated. We evaluated: anthropometric measurements, glycated hemoglobin, fasting plasma glucose (FPG), post-prandial glucose (PPG). These parameters were recorded at baseline, at 3 and 6 months after the placement of the device.

Results. After 6 months since the placement of the integrated system, there was a decrease of glycated hemoglobin. The daily blood glucose variability, expressed as mean amplitude of glycemic excursions, was reduced after the placement of the integrated system. Also the glycemic variability from day to day was reduced compared to insulin pump alone. In addition, we recorded an improvement of the score at the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, meaning an increase of patients' satisfaction toward treatment.

Conclusions. The insulin pump integrated with CGMS better improved glycemic control, glycemic variability and patients' satisfaction in type 1 diabetic patients compared to insulin pump alone.

Introduzione

Gli effetti benefici di un controllo glicemico intensivo sulla riduzione del rischio di complicanze croniche nel diabete di tipo 1 sono stati ampiamente dimostrati nel Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽¹⁾. Abbiamo già dimostrato in un nostro precedente studio condotto in pazienti in trattamento insulinico tramite dispositivo di infusione continua (CSII) che la terapia con microinfusore consente di ottenere un migliore e rapido controllo glicemico rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva, portando anche ad un miglioramento del profilo lipidico⁽²⁾. Tuttavia, spesso, la terapia con microinfusore non è sufficiente per raggiungere un controllo glicemico adeguato; questo è particolarmente vero nei pazienti con diabete di tipo 1, in cui le fluttuazioni glicemiche sono molto alte. Inoltre, in questi pazienti, l'ipoglicemia è un effetto collaterale comune, imprevedibile e potenzialmente pericoloso. Gli episodi di ipoglicemia, infatti, possono generare sintomi neurogeni quali palpitazioni, tremori, fame e sudorazione, così come sintomi neuroglicopenici quali alterazioni del comportamento, difficoltà a pensare, confusione, convulsioni fino, nei casi più gravi, al coma, e persino alla morte⁽³⁾. Per questo motivo, negli ultimi anni, è stato progettato il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS). Questo sistema ha dimostrato di essere un metodo affidabile per valutare le fluttuazioni glicemiche che si verificano durante la giornata⁽⁴⁾.

Da qualche anno, poi, è disponibile un sistema che utilizza il microinfusore integrato con il CGMS nella pratica clinica. Lo scopo di questo sistema è duplice: da un lato, ridurre le escursioni glicemiche tramite un allarme impostato ad una soglia prefissata con lo scopo di informare il paziente che la glicemia sta rapidamente

aumentando o diminuendo; dall'altro, ridurre gli episodi ipoglicemici con la sospensione automatica dell'infusione di insulina al raggiungimento di una soglia preimpostata di glicemia rilevata attraverso il sensore⁽⁵⁾.

Partendo da questi presupposti, lo scopo di questo studio è stato valutare gli effetti di un sistema integrato microinfusore + CGMS rispetto al solo microinfusore sul controllo glicemico e la variabilità glicemica in pazienti con diabete mellito di tipo 1, non adeguatamente controllati con il solo microinfusore. Come obiettivo secondario, abbiamo valutato se il sistema integrato abbia dato una riduzione degli eventi ipoglicemici ed un miglioramento della soddisfazione dei pazienti verso il trattamento.

Materiali e metodi

Disegno di studio

Questo studio clinico è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia.

Il protocollo dello studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e le sue modifiche e secondo le linee guida di buona pratica clinica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti hanno firmato un modulo di consenso informato prima di entrare a fare parte dello studio.

Pazienti

Sono stati arruolati 38 pazienti con diabete mellito di tipo 1, di entrambi i sessi, di età ≥ 18 anni, con un controllo glicemico inadeguato [emoglobina glicata (HbA_{1c}) $> 7,5\%$], in terapia con microinfusore da almeno tre mesi. Le caratteristiche dei soggetti al basale sono descritte nella tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale e alla fine dello studio.

	Basale	3 mesi	6 mesi
N	38	38	36
M/F	18/20	18/20	17/19
Età (anni)	32,7 \pm 14,5	32,7 \pm 14,5	32,7 \pm 14,5
Durata del diabete (anni)	15,4 \pm 2,6	15,4 \pm 2,6	15,4 \pm 2,6
Fumatori (M/F)	5/4	5/4	5/4
Altezza (m)	1,7 \pm 0,04	1,7 \pm 0,04	1,7 \pm 0,04
Peso (Kg)	68,3 \pm 5,1	67,2 \pm 4,6	67,4 \pm 4,8
BMI (Kg/m ²)	23,6 \pm 2,3	23,3 \pm 2,1	23,3 \pm 2,1
Circonferenza addominale (cm)	91,2 \pm 3,1	90,7 \pm 2,9	90,6 \pm 2,8
Circonferenza vita (cm)	89,1 \pm 2,5	88,6 \pm 2,3	88,4 \pm 2,1
Circonferenza fianchi (cm)	99,7 \pm 3,5	99,1 \pm 3,3	99,3 \pm 3,4
HbA _{1c} (%)	8,2 \pm 0,6	7,7 \pm 0,5*	7,1 \pm 0,3**
FPG (mg/dl)	147,5 \pm 16,4	138,2 \pm 14,6*	131,8 \pm 12,7**
PPG (mg/dl)	173,8 \pm 48,5	162,4 \pm 42,2*	154,3 \pm 35,1**

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (SD). * $p < 0,05$ vs basale; ** $p < 0,01$ vs basale. BMI: indice di massa corporea; HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; PPG: glicemia post-prandiale.

Sono stati esclusi i soggetti con patologie infettive acute o croniche o malattie infiammatorie, o i pazienti sottoposti ad un trapianto d'organo. Inoltre, i pazienti sono stati esclusi se avevano una storia di chetoacidosi o retinopatia diabetica instabile o rapidamente progressiva, o neuropatia; sono stati anche esclusi i pazienti con alterata funzionalità epatica (definita come valori di transaminasi e/o di gamma-GT superiori a tre volte i limiti di laboratorio), o anemia grave. Sono stati esclusi i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (CVD) (con insufficienza cardiaca congestizia, classe NYHA I-IV, o una storia di infarto miocardico o ictus) o con eventi cerebrovascolari nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. I pazienti ritenuti idonei sono stati contattati dagli investigatori di persona o per telefono.

Dieta ed esercizio fisico

I soggetti stavano già seguendo una dieta equilibrata basata sulle raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA)⁽⁶⁾ che ha incluso il 50% delle calorie derivante dai carboidrati, il 30% dai grassi (6% saturi), e il 20% dalle proteine, con un contenuto massimo di 300 mg di colesterolo/giorno e 35 g/giorno di fibre. I soggetti non sono stati trattati con vitamine o preparati minerali durante lo studio.

I consigli sulla dieta da seguire sono stati dati da un dietista e/o un medico specialista. I soggetti sono stati anche incoraggiati ad aumentare la propria attività fisica camminando a passo svelto o andando in bicicletta per 20 a 30 minuti, 3-5 volte alla settimana.

Parametri valutati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame di screening iniziale che comprendeva l'anamnesi, l'esame obiettivo, i segni vitali, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. I pazienti sono stati istruiti ad utilizzare, per 6 mesi, un CGMS in grado di comunicare con il microinfusore (Medtronic MiniMed Paradigm Veo) in un sistema integrato. La funzione di sospensione della somministrazione di insulina, in caso di ipoglicemia, è stato attivato a una soglia prestabilita di 56 mg/dl.

Abbiamo valutato, al basale e al termine dello studio: l'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza di addome, vita e fianchi, il valore di HbA_{1c}, glicemia a digiuno (FPG), glicemia post-prandiale (PPG). Al fine di valutare la soddisfazione dei pazienti verso il trattamento, abbiamo somministrato ai pazienti, al basale e dopo 6 mesi, il questionario di soddisfazione verso il trattamento per il diabete (DTSQ), validato in italiano.

Tutti i parametri sono stati determinati dopo 12 ore di digiuno, con l'eccezione della PPG, determinata 2 ore dopo un pasto standard. I campioni di sangue venoso sono stati prelevati per tutti i pazienti tra le 08.00 e le 09.00. Abbiamo utilizzato plasma ottenuto mediante aggiunta di Na₂-EDTA, 1 mg/ml e centrifugato a 3000 g per 15 minuti a 4° C. Immediatamente dopo la centrifugazione, i campioni di plasma sono stati congelati e conservati a -80° C per non più di 3 mesi. Tutte le misurazioni sono state effettuate in un laboratorio centrale.

L'indice di massa corporea è stato calcolato come peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri.

Il valore di emoglobina glicata è stato misurato con una tecnica di cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) (Diamat, Bio-Rad, Stati Uniti d'America; valori normali 4,2-6,2%), con coefficienti di variazione (CSV) intra- e interdosaggio di <2%⁽⁷⁾.

Il valore di glicemia è stato determinato con il metodo della glucosio-ossidasi (GOD/PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) con CSV intra- e interdosaggio <2%⁽⁸⁾.

Il controllo glicemico è stato stimato tramite i valori della glicemia media (MBG), l'area sotto la curva del glucosio sopra 70 mg/dl (AUC > 70) o 180 mg/dl (AUC > 180), e la percentuale di tempo passato con glicemia superiore a 70 mg/dl (t > 70) o 180 mg/dl (t > 180). La variabilità glicemica all'interno della stessa giornata è stata valutata come la deviazione standard (SD), il valore M e la media di ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica tra diverse giornate è stata valutata come la media delle differenze giornaliere (MODD).

Tutti questi parametri sono stati valutati tra il terzo e il quarto giorno di monitoraggio, periodo durante il quale il sensore è più affidabile, per garantire l'affidabilità dei dati.

La media delle differenze giornaliere (MODD) è stata calcolata dalla differenza assoluta tra i valori rilevati al CGMS appaiati nel corso di due successivi periodi di 24 ore ed è stato utilizzato per valutare la variabilità glicemica⁽⁹⁾. L'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), è stato calcolato come media aritmetica delle differenze tra picchi glicemici consecutivi e nadir^(10,11). Il valore M è una trasformazione logaritmica di una deviazione della glicemia da un arbitrario valore glicemico ideale⁽¹²⁾.

Questionario di soddisfazione verso il trattamento del diabete (DTSQ)

Il DTSQ è stato progettato per misurare la soddisfazione verso il trattamento del diabete nei pazienti che ne sono affetti. Il questionario si compone di otto campi: sei riguardanti vari aspetti della soddisfazione per il trattamento e due riguardanti la frequenza percepita di iper- e ipoglicemie nelle ultime settimane. Il punteggio per ogni campo va da 1 a 6, dove 1 significa "molto insoddisfatto" e 6 significa "molto soddisfatto" (Tabella 2)⁽¹³⁾.

Analisi statistica

La dimensione del campione è stata determinata sulla base del presupposto che un cambiamento atteso dell'AUC ≥ 270 mg/dl fosse 270 ± 743 mg/dl. Sulla base di questo presupposto, è stato stimato che l'arruolamento di 32 soggetti fosse sufficiente a rifiutare l'ipotesi di nessun cambiamento del controllo glicemico con una potenza dell'80% ed un livello di significatività dell'1%. Le caratteristiche basali dei pazienti sono state analizzate con una statistica descrittiva. Le variabili di-

Tabella 2. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

Le seguenti domande riguardano il trattamento del suo diabete (includere insulina, compresse e/o dieta) e la sua esperienza delle ultime 2 settimane. Risponda a ogni domanda tracciando un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.							
1. Quanto è soddisfatto/a del suo attuale trattamento?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
2. Recentemente, quando spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo alta?							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
3. Recentemente, quanto spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo bassa?							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
4. Quanto ha trovato agevole/comodo il suo trattamento, nell'ultimo periodo?							
Molto agevole/comodo	6	5	4	3	2	1	Molto disagiata/scomoda
5. Quanto le è sembrato flessibile il suo trattamento nell'ultimo periodo?							
Molto flessibile	6	5	4	3	2	1	Molto rigido
6. Quanto è soddisfatto/a della conoscenza che ha del suo diabete?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
7. Raccomanderebbe la sua forma di trattamento a qualcun altro?							
Sicuramente la raccomanderei	6	5	4	3	2	1	Sicuramente non la raccomanderei
8. Quanto sarebbe soddisfatto/a di continuare con l'attuale forma di trattamento?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
Per cortesia, si assicuri di aver tracciato un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.							

strubuite normalmente sono state testate con test parametrici (t-test appaiati) e le variabili non normalmente distribuite con test non parametrici (test di Wilcoxon)⁽¹⁴⁾. Per tutti i test statistici e gli intervalli di confidenza, il livello di significatività è stato fissato a $p < 0.05$. La variabile primaria è stata misurata tramite CGMS e valutata mediante AUC. È stata anche valutata la percentuale di tempo trascorso (in base alla registrazione con il CGMS) in determinati intervalli di glicemia.

Risultati

Campione in studio

Sono stati analizzati 38 pazienti, e 36 hanno completato lo studio. Due pazienti (una femmina e un maschio) non hanno completato lo studio in quanto non hanno mantenuto il CGMS per un tempo sufficiente ad ottenere risultati attendibili.

Controllo glicemico

Dopo 6 mesi dal posizionamento del sistema integrato, c'è stata una diminuzione di HbA_{1c}, FPG e PPG rispetto al basale ($p < 0,05$ dopo 3 mesi e $p < 0,01$ dopo 6 mesi).

Soddisfazione dei pazienti verso il trattamento

Abbiamo osservato un maggior grado di soddisfazione verso il sistema integrato con CGMS secondo il punteggio rilevato al DTSQ; in particolare c'è stato un punteggio più alto nei campi 1 ("Quanto è soddisfatto dell'attuale trattamento?"), 4 ("Quanto ha trovato

facile/confortevole assumere il trattamento, nell'ultimo periodo?"), 5 ("Quanto ha percepito flessibile il trattamento nell'ultimo periodo?"), 7 ("Consiglierebbe il trattamento a qualcun altro?"), 8 ("Quanto sarebbe soddisfatto di continuare con l'attuale trattamento?"). Abbiamo registrato, invece, un punteggio inferiore alla domanda 2 ("Di recente, quanto volte ha percepito che il livello di zucchero nel sangue era troppo alto?") e 3 ("Di recente, quanto volte ha percepito che il livello di zucchero nel sangue era troppo basso?"), il che significa una minore percezione delle fluttuazioni glicemiche.

Controllo glicemico

La MBG, calcolata dai valori del CGMS, è risultata significativamente più alta con il microinfusore da solo rispetto al sistema integrato microinfusore + CGMS ($172,4 \pm 60,4$ vs $153,1 \pm 51,3$, $p < 0,05$). Inoltre, non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa tra il microinfusore da solo ed il sistema integrato microinfusore + CGMS per quanto riguarda l'AUC > 70, mentre l'AUC > 180 è risultata inferiore con il sistema integrato microinfusore + CGMS ($p < 0,05$) (Figura 1).

Variabilità glicemica

La variabilità glicemica giornaliera, espressa come media di ampiezza delle escursioni glicemiche, è stata ridotta dopo il posizionamento del sistema integrato. Anche la variabilità glicemica da giorno a giorno si è ridotta rispetto al solo microinfusore.

La figura 2 mostra il valore M del giorno 3 e del giorno 4. Il valore M ottenuto con microinfusore + CGMS è

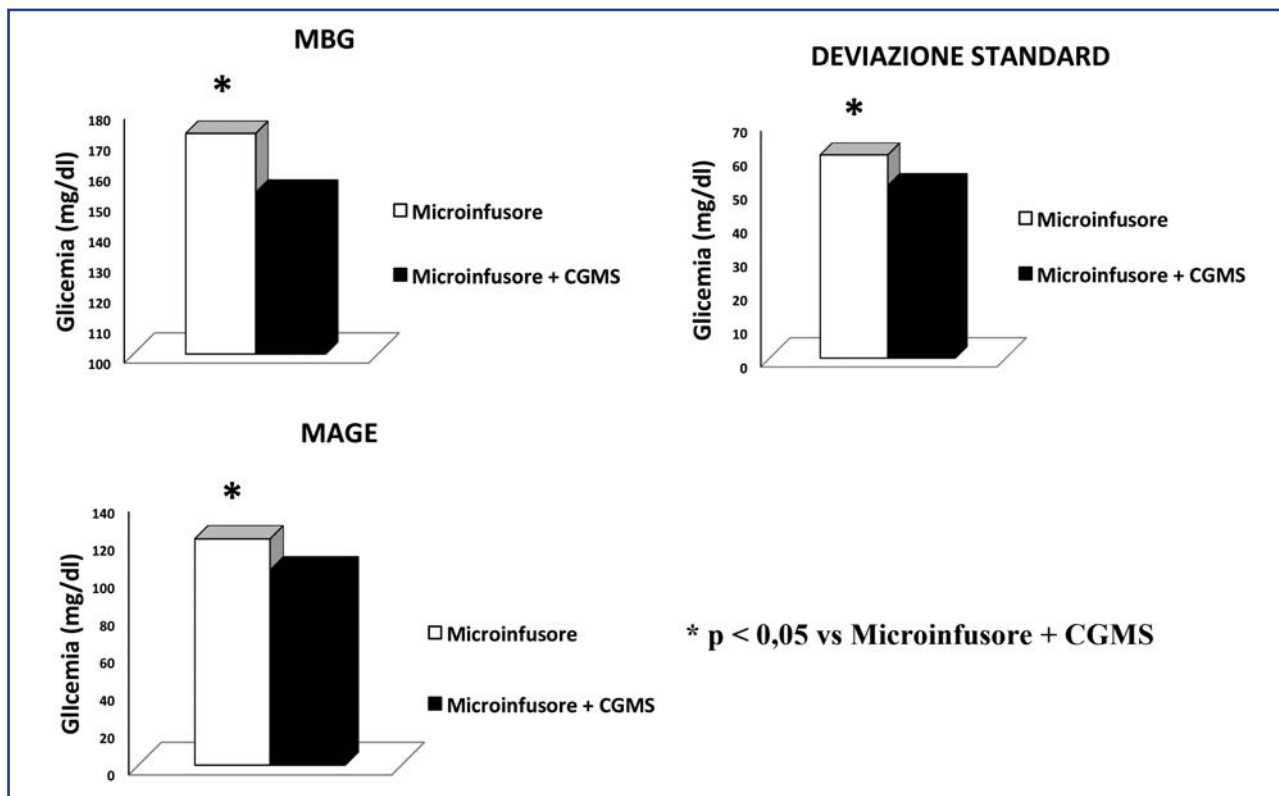


Figura 1. Escursioni glicemiche rilevate con il microinfusore e con il microinfusore integrato con CGMS.

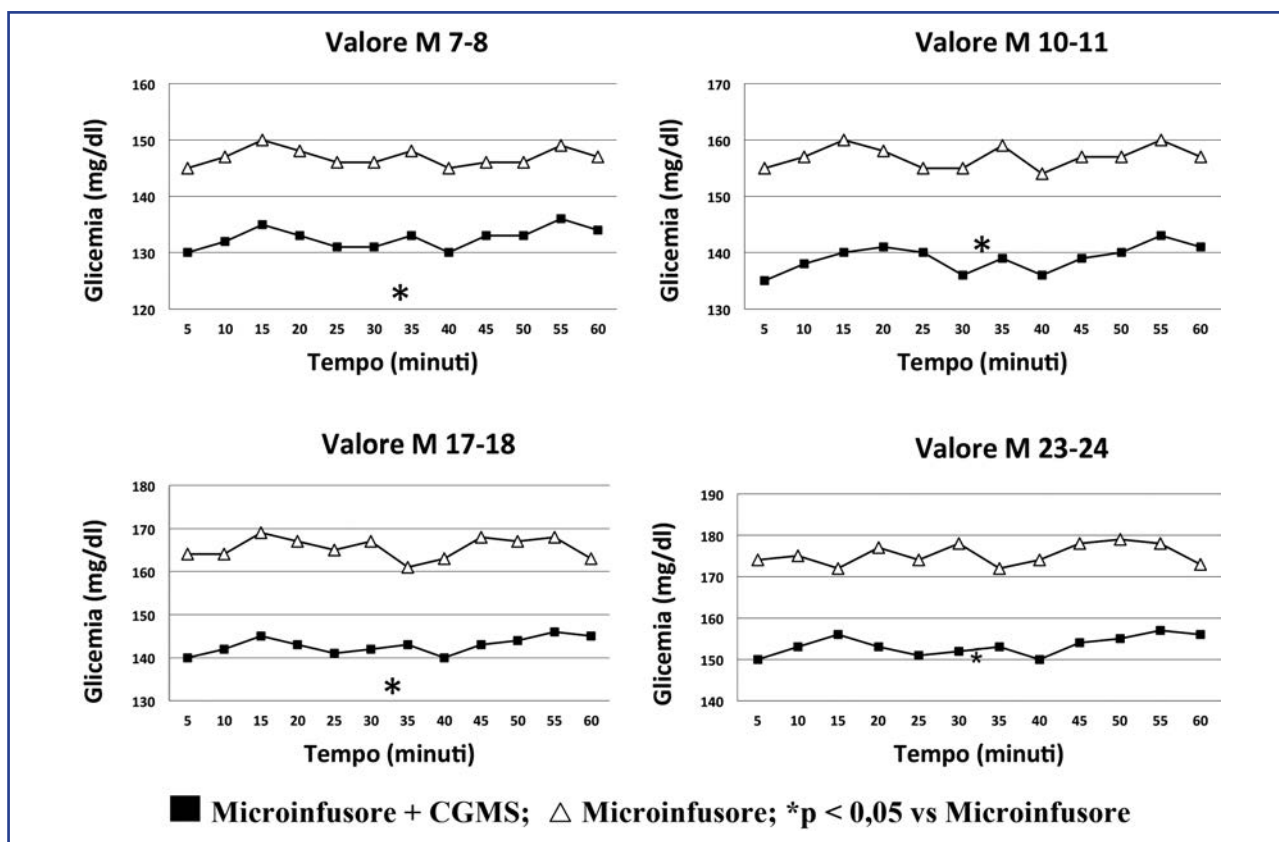


Figura 2. Valore M con microinfusore e microinfusore integrato con CGMS.

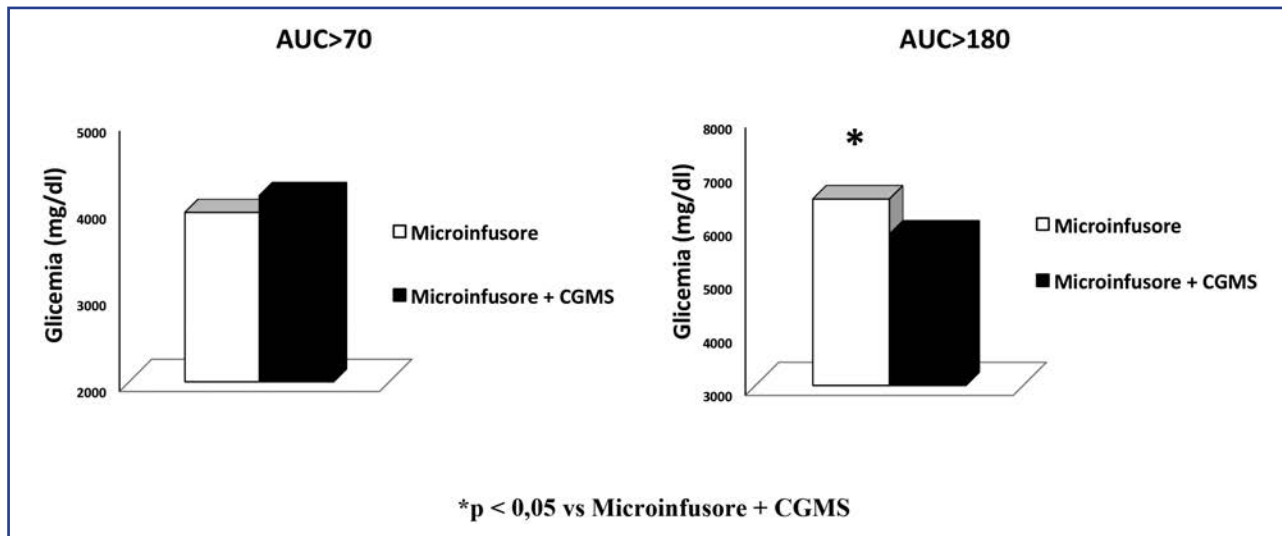


Figura 3. Area sotto alla curva ottenuta con microinfusore e microinfusore integrato con CGMS.

risultato inferiore rispetto a quello ottenuto con il solo microinfusore nelle fasce orarie analizzate 7-8, 10-11, 17-18, e 23-24 ($p < 0,05$ per tutti). La deviazione standard e il valore MAGE sono risultati significativamente più bassi con il sistema integrato microinfusore + CGMS rispetto al microinfusore da solo ($p < 0,05$) (Figura 3). Il valore di MODD nelle fasce orarie 7-8, e 10-11 è risultato inferiore con il sistema integrato microinfusore + CGMS rispetto al solo microinfusore ($p < 0,05$).

Ipoglicemia

Il sistema microinfusore + CGMS ha fatto passare meno tempo con glicemia <math>< 70</math> mg/dl e più tempo con la glicemia tra il 70 e 180 mg/dl rispetto al solo microinfusore (Figura 4).

Discussione

I nostri risultati hanno dimostrato che il sistema integrato microinfusore + CGMS permette ai pazienti di

raggiungere un miglior controllo glicemico rispetto al solo microinfusore, con una riduzione degli eventi ipoglicemici. Per quanto riguarda la riduzione delle ipoglicemie, i nostri risultati sono in linea con quanto riportato dallo studio ASPIRE In-Home⁽⁵⁾; in questo studio i pazienti con diabete di tipo 1 e documentata ipoglicemia notturna sono stati randomizzati a ricevere una terapia insulinica attraverso il sistema integrato microinfusore + CGMS, con o senza la funzione di sospensione dell'insulina, in caso di ipoglicemia, per 3 mesi. Lo studio ha dimostrato che, nel corso di un periodo di 3 mesi, l'uso della terapia con il sistema integrato con la funzione di sospensione attivata, porta ad una riduzione delle ipoglicemie notturne, senza aumentare i valori di HbA_{1c}. Rispetto al nostro studio dove abbiamo registrato una diminuzione di HbA_{1c} con il sistema integrato microinfusore + CGMS, lo studio ASPIRE In-Home non ha rilevato una differenza significativa tra i due gruppi. Questa differenza è probabilmente dovuta alla maggiore durata del nostro studio (6 mesi vs 3 mesi). Abbiamo anche dimostrato un aumento della qualità della vita al que-

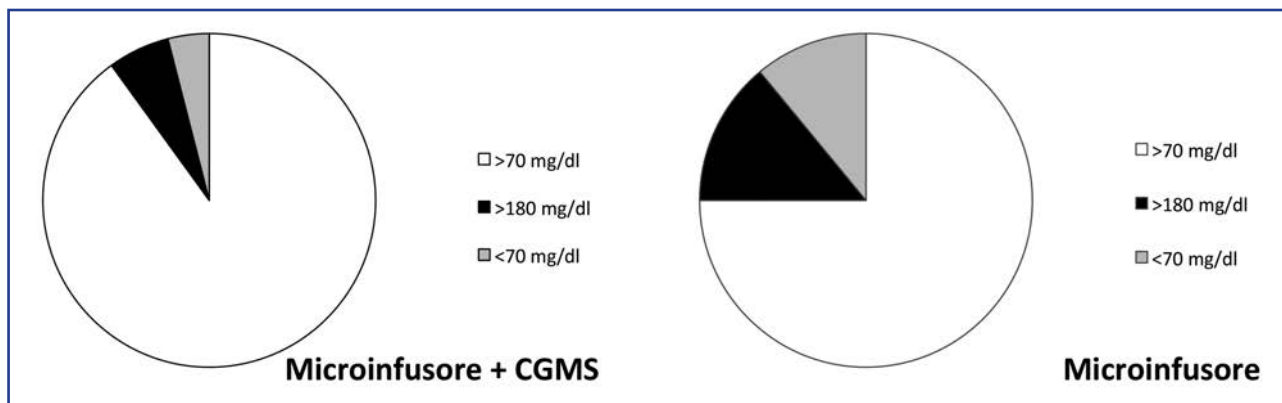


Figura 4. Percentuale di tempo passato con glicemie > 70 mg/dl o 180 mg/dl o al di sotto di 70 mg/dl.

stonario di valutazione, in contrasto con lo studio ASPIRE In-Home, in cui non sono stati riportati benefici nel gruppo trattato con la funzione di sospensione attivata rispetto al gruppo di controllo. I nostri risultati, invece, sono in linea con lo studio STAR 3⁽¹⁵⁾, dove i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a una terapia insulinica multi-iniettiva utilizzando insulina glargine e aspart o terapia insulinica con sistema integrato microinfusore + CGMS. Lo studio STAR 3 ha dimostrato un miglioramento della qualità della vita dopo un anno con l'uso della terapia insulinica tramite sistema integrato rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva giornaliera. Nonostante i maggiori costi di una terapia con microinfusore + CGMS, pensiamo che la riduzione delle fluttuazioni di glucosio ottenute con microinfusore + CGMS possa avere un effetto positivo nella pratica clinica, riducendo il rischio di complicanze diabetiche, con conseguente riduzione dei costi per il ricovero. A questo riguardo, è già stato dimostrato che vi è una correlazione tra le fluttuazioni di glucosio nel sangue e l'attivazione dello stress ossidativo in bambini con diabete di tipo 1 durante il periodo acuto del disturbo metabolico⁽¹⁶⁾. Inoltre, un'elevata glicemia post-prandiale ha dimostrato di dare un significativo aumento dei marcatori di infiammazione sistemica e di disfunzione endoteliale quali proteina C-reattiva ad alta sensibilità, interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale- α , molecola di adesione solubile intercellulare, molecola di adesione solubile vascolare ed E-selectina solubile^(17,18).

Naturalmente il nostro studio presenta alcune limitazioni, ad esempio la numerosità del campione e la breve durata dello studio che non hanno consentito di verificare se la riduzione delle fluttuazioni di glucosio porti ad un'effettiva riduzione del numero di ospedalizzazioni o eventi cardiovascolari legati allo stress ossidativo. Saranno necessari studi più a lungo termine per verificare questa ipotesi.

Conclusioni

Il microinfusore integrato con CGMS consente di ottenere un miglior controllo glicemico, una minore variabilità glicemica e un maggiore grado di soddisfazione nei pazienti in pazienti con diabete di tipo 1 rispetto al solo microinfusore.

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
2. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, et al. Effects of insulin therapy with continuous

- subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic patients: comparison with multi-daily insulin injections therapy (MDI). *Endocr J* 56(4):571-8, 2009.
3. Maffioli P, Derosa G. Hypoglycemia, its implications in clinical practice, and possible ways to prevent it. *Curr Med Res Opin* 30(5):771-3, 2014.
4. Derosa G, Salvadeo SA, Mereu R, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, et al. Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Tech Ther* 11(3):159-69, 2009.
5. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369(3):224-232, 2013.
6. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2186-91, 2006.
7. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of haemoglobin. Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200:21-7, 1978.
8. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:716-30, 1999.
9. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 8:342-8, 1972.
10. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19:644-55, 1970.
11. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit* 17:CR9-13, 2011.
12. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177:95-102, 1965.
13. Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, Zoppini G, Muggeo M, Squatrito S, et al. Validation of the Italian version of the WHO-Well-Being Questionnaire (WHO-WBQ) and the WHO-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ). *Diabetes Nutr Metab* 17(4):235-43, 2004.
14. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2nd ed, McGraw-Hill, New York, 1971.
15. Peyrot M, Rubin RR; STAR 3 Study Group. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 30(4):464-7, 2013.
16. Wu D, Gong CX, Meng X, Yang QL. Correlation between blood glucose fluctuations and activation of oxidative stress in type 1 diabetic children during the acute metabolic disturbance period. *Chin Med J (Engl)* 126(21):4019-22, 2013.
17. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, Gravina A, et al. Modification of vascular and inflammation biomarkers after OGTT in overweight healthy and diabetic subjects. *Microvasc Res* 79(2):144-9, 2010.
18. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, Gravina A, et al. Oral glucose tolerance test effects on endothelial inflammation markers in healthy subjects and diabetic patients. *Horm Metab Res* 42(1):8-13, 2010.

La metodica bicarbonato-dialisi paragonata a emodiafiltrazione sulle escursioni glicemiche nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale con e senza diabete mellito di tipo 2



G. Derosa^{1,2,3}, C. Libetta⁴, P. Esposito⁴, I. Boretta⁴, A. D'Angelo^{1,3}, P. Maffioli^{1,5}
giuseppe.derosa@unipv.it

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; ³Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; ⁴Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ⁵Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

Parole chiave: Bicarbonato dialisi, Variabilità glicemica, Emodiafiltrazione, Diabete mellito di tipo 2
Keywords: Bicarbonate dialysis, Glycemic variability, Hemodiafiltration, Type 2 diabetes mellitus

Il Giornale di AMD, 2015;18:258-263

Riassunto

Premessa. L'insufficienza renale terminale è, purtroppo, ancora oggi una delle complicanze più temibili nel paziente diabetico.

Scopo del lavoro. Valutare gli effetti sulle escursioni glicemiche durante bicarbonato-dialisi (BHD) o durante emodiafiltrazione (HDF) in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD) con diabete mellito di tipo 2 oppure in soggetti non diabetici.

Descrizione sintetica della casistica e dei metodi.

Sono stati arruolati trentasei pazienti (20 con diabete mellito di tipo 2 e 16 soggetti non diabetici). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a BHD, seguita da HDF due giorni dopo. A tutti i pazienti è stato posizionato un monitoraggio in continuo della glicemia (iPro Continuous Glucose Monitor System, Medtronic MiniMed) prima dell'inizio di BHD. Il monitoraggio è stato mantenuto sino a due giorni dopo il completamento dell'HDF, per un totale di cinque giorni di monitoraggio. Il controllo glicemico è stato stimato come glicemia media (MBG), come area sotto alla curva del glucosio superiore a 70 mg/dl ($AUC > 70$) o 180 mg/dl ($AUC > 180$), e come percentuale di tempo passato con glicemia superiore a 70 mg/dl ($t > 70$) o 180 mg/dl ($t > 180$). La variabilità glicemica giornaliera è stata valutata come deviazione standard (SD) e come ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica da un giorno all'altro, invece, è stata valutata come media della differenza assoluta tra valori glicemici rilevati su 2 giorni consecutivi nello stesso periodo (MODD).

Risultati. Abbiamo osservato una significativa riduzione delle escursioni glicemiche durante HDF. In particolare, nei pazienti con diabete di tipo 2, SD e MBG sono risultate inferiori con HDF rispetto a BHD. L' $AUC > 180$ è risultata più bassa durante HDF. Inoltre, il valore di MAGE è risultato inferiore con HDF. Non si sono osservate differenze nel MODD con l'HDF, mentre si sono osservate differenze con BHD.

Conclusioni. HDF sembra ridurre maggiormente le escursioni glicemiche durante il trattamento dialitico rispetto a BHD; per questa ragione HDF potrebbe essere più adatta per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e ESRD.

Summary

Aim. To evaluate the effects on glycemic excursions during bicarbonate dialysis (BHD) compared to hemodiafiltration (HDF) in type 2 diabetic or not diabetic patients affected by end-stage renal disease (ESRD).

Material and methods. Thirty-six patients (20 affected by type 2 diabetes mellitus, and 16 not diabetic patients) were evaluated and underwent BHD dialysis, followed by HDF dialysis two days later. All patients underwent also glucose continuous monitoring system, using iPro Continuous Glucose Monitor System (Medtronic MiniMed) starting just before the BHD, and ending five days later, two days after the HDF dialysis. Glycemic control was estimated as the mean blood glucose (MBG), the area under the glucose curve above 70 mg/dl ($AUC_{>70}$) or 180 mg/dl ($AUC_{>180}$), and the percentage of time above 70 mg/dl ($t_{>70}$) or 180 mg/dl ($t_{>180}$). Intraday glycemic variability was assessed as the standard deviation (SD) and the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE). Day-to-day glycemic variability was assessed as the mean of daily difference (MODD), that is the mean of the absolute difference among glucose values taken on 2 consecutive days at the same time.

Results. We observed a significant decrease of glycemic excursions during HDF dialysis. In particular, in type 2 diabetic patients, SD and MBG were lower with HDF compared to BHD. $AUC_{>180}$ was lower during HDF. Moreover, the MAGE value was lower with HDF. The MODD value was significantly changed in BHD group, while no differences were recorded during HDF.

Conclusions. HDF seems to reduce greater glycemic excursions during the treatment compared to BHD: therefore, it could be more suitable for the treatment of type 2 diabetic patients with ESRD.

Introduzione

Dagli ultimi dati disponibili, si è osservato un cospicuo aumento della prevalenza di pazienti diabetici in trattamento dialitico in Italia (dal 6% nel 1993 al 12%

nel 2008)⁽¹⁾. È noto che il controllo glicemico sia strettamente correlato con le morbilità e la mortalità nello stadio terminale della nefropatia diabetica (ESRD) nei pazienti in dialisi. Lo scarso controllo glicemico, infatti, è associato con un aumento delle morbilità derivanti da cause vascolari, da complicanze diabetiche, dallo stato di malnutrizione che contribuiscono alla ridotta sopravvivenza nei pazienti diabetici in dialisi cronica⁽²⁾. La glicemia, quindi, deve essere monitorata in modo accurato, con frequenti determinazioni nei pazienti con ESRD, in particolare quelli con diabete. Nei pazienti in trattamento dialitico, con o senza diabete, infatti, possono verificarsi episodi di iper- e ipoglicemia attraverso vari meccanismi che includono la disfunzione renale, l'uremia e la tecnica di dialisi⁽³⁾. Inoltre, la farmacocinetica dell'insulina esogena e degli ipoglicemizzanti eventualmente assunti può essere alterata nell'ESRD, con differenti profili a seconda del metodo di dialisi⁽⁴⁾. Studi precedenti hanno suggerito che i classici indicatori del controllo glicemico quali l'emoglobina glicata (HbA_{1c}), possono essere fuorvianti nei pazienti con ESRD a causa di interferenze analitiche, una minore emivita dei globuli rossi e anomali livelli di albumina⁽⁵⁾. Per evitare questo problema, sono state proposte nuove tecniche per il monitoraggio della variabilità glicemica; a questo proposito, il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS) ha dimostrato di essere un metodo affidabile per valutare le escursioni glicemiche rispetto al classico sistema di monitoraggio della glicemia capillare con il reflattometro⁽⁶⁾. Ulteriori studi suggeriscono che l'uso del CGMS in una popolazione di pazienti diabetici in trattamento dialitico cronico possa essere utile per una migliore personalizzazione del trattamento ipoglicemizzante, con un conseguente miglioramento del controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemia⁽⁷⁾.

Su queste premesse, abbiamo deciso di condurre uno studio per confrontare le escursioni glicemiche in pazienti affetti da ESRD sottoposti a due diverse metodiche dialitiche, la bicarbonato dialisi (BHD) e l'emo-diafiltrazione (HDF). Abbiamo valutato le escursioni glicemiche sia nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 sia nei pazienti euglicemici per capire quale procedura sia da preferire.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Questo studio clinico è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica e presso l'Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia.

Il protocollo dello studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e le sue modifiche e secondo le linee guida di buona pratica clinica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti hanno firmato un modulo di consenso informato prima di entrare a fare parte dello studio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a due differenti tecniche di dialisi, BHD e HDF, iniziando con BHD e sottoponendosi a HDF due giorni dopo.

Pazienti

Sono stati arruolati 36 soggetti, di entrambi i sessi, di età ≥ 18 anni, 16 con una condizione di euglicemia, e 20 affetti da diabete mellito di tipo 2 secondo i criteri sanciti dall'ESC (Società Europea di Cardiologia) e dall'EA-SD (Associazione Europea per lo Studio del Diabete)⁽⁸⁾. L'età media dei soggetti arruolati era di $62,2 \pm 9,4$ anni. Le caratteristiche dei soggetti arruolati sono presentate nella tabella 1. Tutti i pazienti erano affetti da ESRD (definita da un tasso di filtrazione glomerulare [GFR] < 15 ml/min/1,73 m²), con necessità della dialisi per sopravvivere e in trattamento dialitico regolare con sedute tre volte alla settimana da almeno 6 mesi. I soggetti sono stati esclusi se presentavano patologie che potessero influenzare il metabolismo glicemico, con l'eccezione del diabete mellito di tipo 2, come la sindrome di Cushing o alterazioni della funzionalità tiroidea o trattamento con steroidi o anti-infiammatori non steroidei.

Tabella 1. Parametri antropometrici dei pazienti al basale.

Parametri	
N	36
Sesso (M/F)	20/16
Diabete mellito (M/F)	12/8
Età (anni)	$62,2 \pm 9,4$
Peso (Kg)	$79,5 \pm 12,8$
Altezza (m)	$1,69 \pm 0,08$
BMI (kg/m ²)	$27,8 \pm 3,5$
Circonferenza vita (cm)	$94,7 \pm 15,9$
Circonferenza addome (cm)	$101,2 \pm 17,5$
Circonferenza fianchi (cm)	$103,1 \pm 13,2$
HbA _{1c} (%)	$7,1 \pm 2,2$
FPG (mg/dl)	139 ± 50
FPI (μ U/ml)	$19,6 \pm 7,2$
Indice HOMA	$6,5 \pm 5,1$
TC (mg/dl)	$194,2 \pm 22,5$
LDL-C (mg/dl)	$132,3 \pm 18,2$
HDL-C (mg/dl)	$43,8 \pm 9,1$
Tg (mg/dl)	$90,3 \pm 54,7$

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (SD). BMI: indice di massa corporea; FPG: glicemia a digiuno; FPI: insuline mia a digiuno; TC: colesterolo totale; LDL-C: colesterolo LDL; HDL-C: colesterolo HDL; Tg: trigliceridi.

I soggetti con patologie infettive o infiammatorie acute o croniche, o i pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono stati esclusi. Inoltre, i pazienti sono stati esclusi se avevano una storia di chetoacidosi o avevano

una retinopatia diabetica instabile o rapidamente progressiva, o neuropatia; un'alterata funzionalità epatica (definita come valori di transaminasi e/o di gamma-GT superiori a tre volte i limiti di laboratorio), o anemia grave. Sono stati esclusi i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (CVD) (con insufficienza cardiaca congestizia, classe NYHA I-IV, o una storia di infarto miocardico o ictus) o con eventi cerebrovascolari nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio.

Altre ragioni di esclusione sono state la presenza di patologie maligne, malnutrizione, vasculopatia, e malfunzionamento dell'accesso vascolare.

I pazienti ritenuti idonei sono stati contattati dagli investigatori di persona o per telefono.

Parametri valutati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame di screening iniziale che comprendeva l'anamnesi, l'esame obiettivo, i segni vitali, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. Abbiamo anche valutato al basale il valore di HbA_{1c}, la glicemia a digiuno, l'insulinemia a digiuno, l'indice HOMA, e il profilo lipidico. A tutti i pazienti è stato posizionato un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (iPro, Medtronic MiniMed), iniziato appena prima della BHD, e terminato cinque giorni più tardi, due giorni dopo l'HDF. Il controllo glicemico è stato stimato tramite i valori della glicemia media (MBG), l'area sotto la curva del glucosio sopra 70 mg/dl (AUC > 70) o 180 mg/dl (AUC > 180), e la percentuale di tempo trascorso con glicemia superiore a 70 mg/dl ($t > 70$) o 180 mg/dl ($t > 180$). La variabilità glicemica all'interno della stessa giornata è stata valutata come la deviazione standard (SD), il valore M e la media di ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica tra diverse giornate è stata valutata come la media delle differenze giornaliere (MODD).

La media delle differenze giornaliere (MODD) è stata calcolata dalla differenza assoluta tra i valori rilevati al CGMS appaiati nel corso di due successivi periodi di 24 ore ed è stato utilizzato per valutare la variabilità glicemica⁽⁹⁾. L'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), è stato calcolato come media aritmetica delle differenze tra picchi glicemici consecutivi e nadir^(10,11). Il valore M è una trasformazione logaritmica di una deviazione della glicemia da un arbitrario valore glicemico ideale⁽¹²⁾.

Per quanto riguarda i parametri di laboratorio, tutti i parametri sono stati determinati dopo 12 ore di digiuno. I campioni di sangue venoso sono stati prelevati per tutti i pazienti tra le 08.00 e le 09.00. Abbiamo utilizzato plasma ottenuto mediante aggiunta di Na₂-EDTA, 1 mg/ml e centrifugato a 3000 g per 15 minuti a 4° C. Immediatamente dopo la centrifugazione, i campioni di plasma sono stati congelati e conservati a -80° C per non più di 3 mesi. Tutte le misurazioni sono state effettuate in un laboratorio centrale.

L'indice di massa corporea è stato calcolato come peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri.

Il valore di glicemia capillare, necessaria per calibrare il sensore, è stato determinato utilizzando il glu-

cometro fornito ai pazienti all'inizio dello studio (One Touch Verio® Blood Glucose Monitoring System).

Il valore di emoglobina glicata è stato misurato con una tecnica di cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) (Diamat, Bio-Rad, Stati Uniti d'America; valori normali 4,2-6,2%), con coefficienti di variazione (CSV) intra- e interdosaggio di <2%⁽¹³⁾.

Il valore di glicemia è stato determinato con il metodo della glucosio-ossidasi (GOD/PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) con CSV intra- e interdosaggio <2%⁽¹⁴⁾.

L'insulinemia è stata valutata con un metodo radioimmunoenzimatico (RIA) con l'insulina Phadiaseph (Pharmacia, Uppsala, Sweden) usando un secondo anticorpo per separare la frazione libera e quella legata all'anticorpo (con CSV intra- e interdosaggio pari a 4,6 e 7,3%, rispettivamente)⁽¹⁵⁾.

L'indice HOMA-IR è stato calcolato come prodotto della glicemia basale (mmol/l) e i livelli di insulina ($\mu\text{U/ml}$) diviso 22,5^(16,17).

I livelli di colesterolo totale e Tg sono stati determinati utilizzando tecniche enzimatiche^(18,19) su di un analizzatore chimico (HITACHI 737; Hitachi, Tokyo, Japan); il CSV intra- e interdosaggio è stato di 1,0 e 2,1 per il colesterolo e 0,9 e 2,4 per i Tg. Il colesterolo HDL è stato misurato dopo precipitazione dell'apo B-contenente delle lipoproteine con acido fosfotungstenico⁽²⁰⁾; i CSV intra- e interdosaggio erano 1,0 e 1,9, rispettivamente; i livelli di LDL-C sono stati calcolati con la formula di Friedewald⁽²¹⁾.

Tecniche di dialisi

I pazienti erano in trattamento dialitico regolare con sedute della frequenza di tre volte alla settimana. Le procedure a cui sono stati sottoposti i pazienti sono state BHD e HDF, e l'indice di Kt/V variava da 1,18 a 1,32. La superficie dei filtri è stata adattata alle esigenze dei pazienti. La composizione del dializzato era la seguente: Na 139 mmol/l, K 2 mmol/l, HCO₃ 39 mmol/l, e Ca 1,25 mmol/l.

La bicarbonato dialisi è stata effettuata utilizzando membrane sintetiche a basso flusso altamente biocompatibili (polisulfone e poliamide) con un'area superficiale compresa tra 1,8 e 2,1 m², con un flusso di sangue di 310 ± 20 ed un flusso del dializzato di 600 ± 100 ml/min, un tempo di dialisi di 220 ± 10 min e una perdita di peso di 620 ± 250 g/h.

L'emodiafiltrazione, invece, è stata effettuata utilizzando una tecnica "On-line" per la produzione del liquido di sostituzione. Il dializzato è stato preparato miscelando l'acqua ultrafiltrata facendola passare attraverso un ultrafiltro monouso, un concentrato acido liquido e bicarbonato liquido concentrato preparato online da una cartuccia di bicarbonato in polvere. Questa soluzione di sostituzione è stata poi resa ultrapura mediante il passaggio attraverso un secondo ultrafiltro. Il presente studio ha utilizzato poliamide ad alto flusso (2,1 m²) e membrane Helixone ad alto flusso (2,2 m²). Il flusso di sangue era 330 ± 30 ml/min con un flusso del dializzato di 600 ± 100 ml/min. Il tasso di ultrafiltrazione era 4000 ± 200 ml/h con una perdita di peso di 720 ± 230 g/h, in un tempo di dialisi di 220 ± 20 min^(22,23).

Analisi statistica

La dimensione del campione è stata determinata sulla base del presupposto che un cambiamento atteso dell'AUC ≥ 270 mg/dl fosse 270 ± 743 mg/dl. Sulla base di questo presupposto, è stato stimato che l'arruolamento di 36 soggetti fosse sufficiente a rifiutare l'ipotesi di nessun cambiamento del controllo glicemico con una potenza dell'80% ed un livello di significatività dell'1%. Le caratteristiche basali dei pazienti sono state analizzate con una statistica descrittiva. Le variabili distribuite normalmente sono state testate con test parametrici (t-test appaiati) e le variabili non normalmente distribuite con test non parametrici (test di Wilcoxon). Per tutti i test statistici e gli intervalli di confidenza, il livello di significatività è stato fissato a $p < 0,05^{(24)}$. La variabile primaria è stata misurata tramite CGMS e valutata mediante AUC. È stata anche valutata la percentuale di tempo trascorso (in base alla registrazione con il CGMS) in determinati intervalli di glicemia.

Risultati

Campione in studio

Sono stati arruolati 36 pazienti, il 55% era affetto da diabete mellito di tipo 2. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono presentate nella tabella 1.

Variabilità glicemica

Il valore M ottenuto con HDF è risultato significativamente più basso rispetto a BHD sulle fasce orarie predefinite 7-8, 10-11, 17-18, e 23-24 ($p < 0,05$ per tutti) (Figura 1). La glicemia media, calcolata dai valori riscontrati al CGMS, è risultata significativamente più alta con BHD rispetto ad HDF ($131,3 \pm 23,4$ mg/dl vs $139,4 \pm 19,4$ mg/dl, $p < 0,05$). Inoltre, SD, e MAGE erano più bassi con HDF ($p < 0,05$) (Figura 2). Il valore di MODD era significativamente variato con BHD, mentre non ci sono state differenze durante l'HDF.

Inoltre, l'AUC > 70 era più bassa e l'AUC > 180 più alta con BHD rispetto a HDF ($p < 0,05$) (Figura 3).

Ipoglicemia

L'emodiafiltrazione ha portato ad un minor tempo passato con glicemia < 70 mg/dl e più tempo con glicemia tra 70 e 180 mg/dl rispetto a BHD (Figura 4).

Discussione

Quando abbiamo preso in considerazione l'intero campione, includendo sia i pazienti diabetici sia i non diabetici, abbiamo registrato un migliore effetto della tecnica HDF rispetto a BHD sulla variabilità glicemica, con valore M, media glicemica, e MAGE ottenuti con

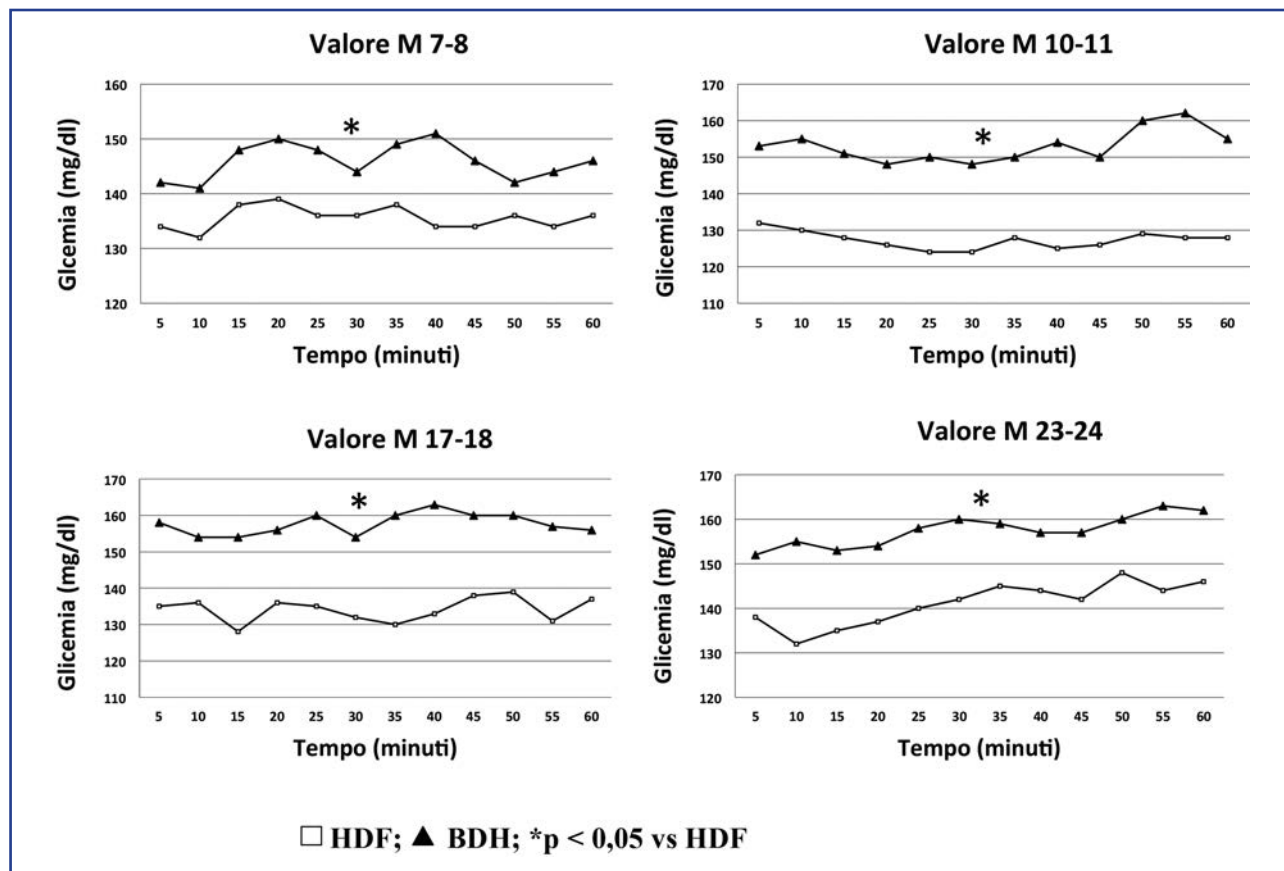


Figura 1. Valore M.

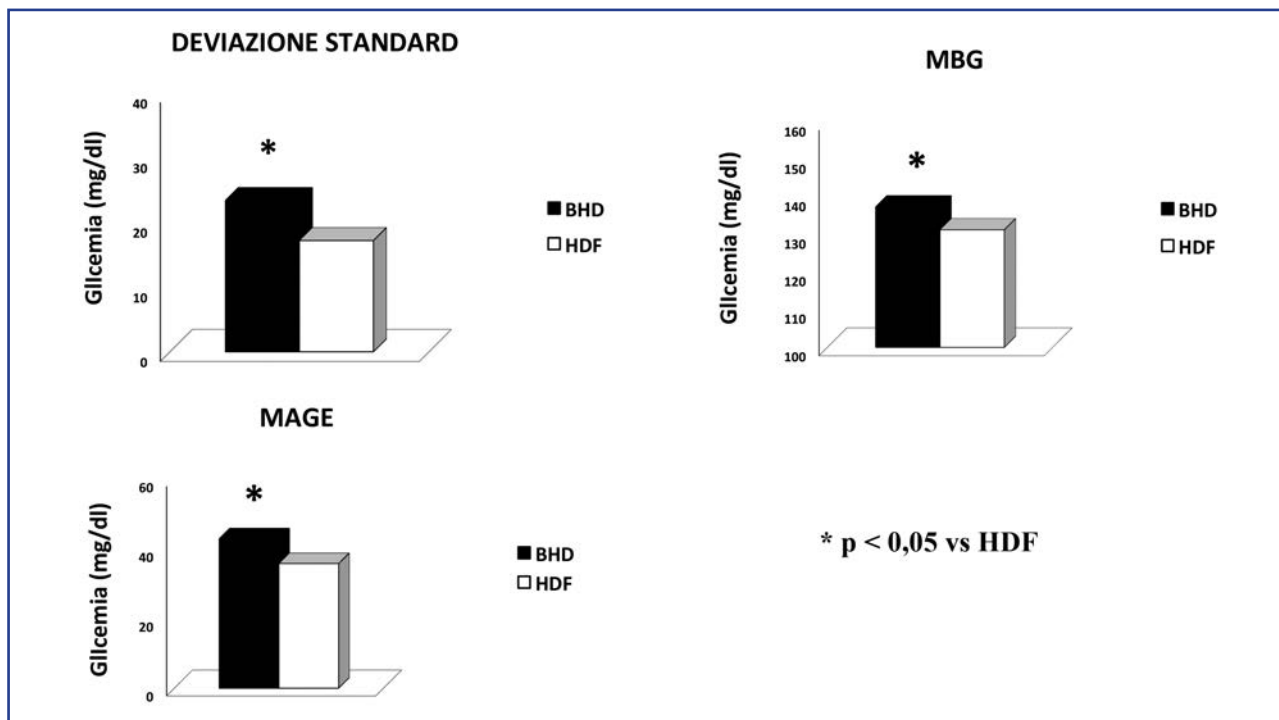


Figura 2. Escursioni glicemiche con BHD e HDF.

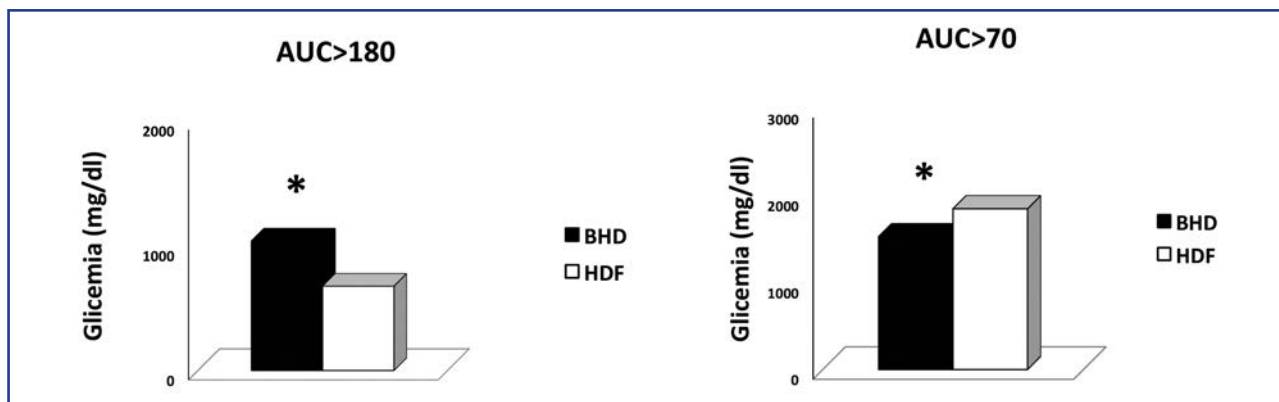


Figura 3. Area sotto alla curva con BHD e HDF.

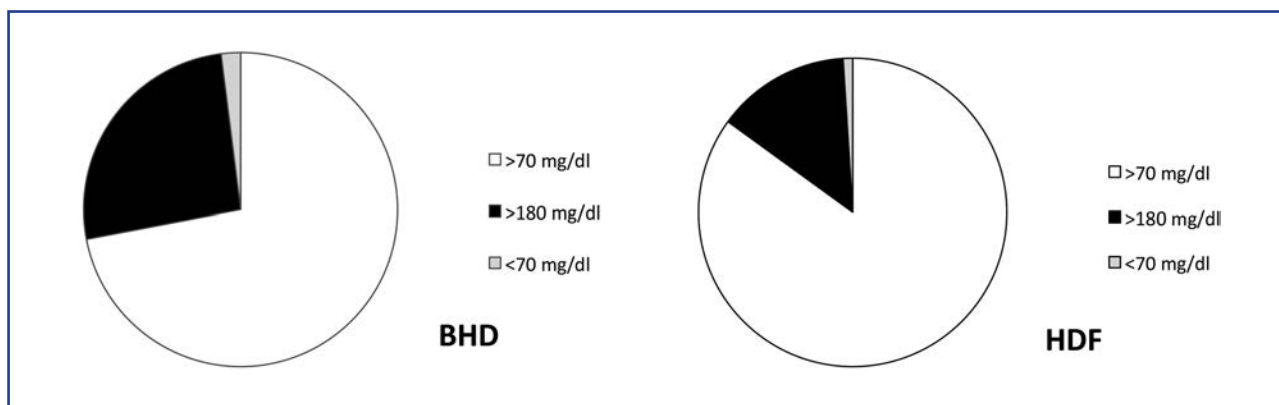


Figura 4. Percentuale di tempo passata sopra a 70 mg/dl o 180 mg/dl o sotto a 70 mg/dl.

HDF inferiori rispetto a quelli ottenuti con BHD. Lo stesso andamento è stato mantenuto quando abbiamo analizzato i dati isolando i pazienti diabetici e i non diabetici.

Dopo una accurata ricerca nella letteratura, possiamo dire che nessuno studio è stato pubblicato sul confronto tra diverse tecniche dialitiche in materia di variabilità glicemica. I risultati che abbiamo riportato si possono spiegare con i diversi metodi delle due dialisi. La differenza principale tra BHD e HDF consiste nel fatto che in BHD il sangue è separato dal fluido e purificato mediante una tecnica di trasporto diffusivo, mentre nell'HDF il sangue è miscelato con il fluido e purificato per convezione in una membrana con vasta area e con un tasso ad alto flusso.

La variabilità glicemica è un fenomeno complesso, più fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo possono essere più dannose di un semplice episodio di iperglicemia acuta o, addirittura, di un'iperglicemia cronica stabile⁽²⁵⁾. Per questo motivo, una tecnica di dialisi che riduca le escursioni glicemiche, potrebbe essere utile per ridurre le complicanze nei pazienti con ESRD.

Inoltre, abbiamo osservato, come atteso, una maggiore escursione glicemica nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto ai pazienti euglicemici. Ciò è in linea con quanto recentemente riportato da Jin et al.⁽²⁶⁾. Questi autori hanno arruolato pazienti diabetici e non con diabetici malattia renale all'ultimo stadio che richiedevano emodialisi. I risultati di questo studio suggeriscono che i pazienti diabetici con ESRD avevano fluttuazioni glicemiche superiori rispetto ai pazienti con ESRD senza diabete, come evidenziato da maggiori media, deviazione standard, MAGE, e massima glicemia nel sangue.

Conclusione

La tecnica di emodiafiltrazione sembra ridurre maggiormente le escursioni glicemiche rispetto a BHD: per questo motivo potrebbe essere più adatta per il trattamento dei pazienti diabetici affetti da diabete mellito di tipo 2 e ESRD.

BIBLIOGRAFIA

1. Panzetta G, Basile C, Santoro A, Ancarani E, Costantini S, Guarnieri F, et al. Diabetics on dialysis in Italy: a nationwide epidemiological study. *Nephrol Dial Transplant* 23(12):3988-95, 2008.
2. Tzamaloukas AH, Murata GH, Zager PG, Eisenberg B, Avasthi PS. The relationship between glycemic control and morbidity and mortality for diabetics on dialysis. *ASAIO J* 39(4):880-5, 1993.
3. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 27(2):135-45, 2014.
4. Haviv YS, Sharkia M, Safadi R. Hypoglycemia in patients with renal failure. *Ren Fail* 22:219-23, 2000.
5. Lee KF, Szeto YT, Benzie IFF. Glyco haemoglobin measurement: methodological differences in relation to interference by urea. *Acta Diabetol* 39:35-39, 2002.
6. Derosa G, Salvadeo SA, Mereu R, et al. Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 11(3):159-69, 2009.

7. Joubert M, Fourmy C, Henri P, Ficheux M, Lobbedez T, Reznik Y. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: The DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 107(3):348-54, 2015.
8. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Bette-ridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28(1):88-136, 2007.
9. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 8:342-8, 1972.
10. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gattewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19:644-55, 1970.
11. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit* 17:CR9-13, 2011.
12. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177:95-102, 1965.
13. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of haemoglobin. Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200:21-7, 1978.
14. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:716-730, 1999.
15. Heding LG. Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients. *Diabetologia* 8:260-6, 1972.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-9, 1985.
17. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487-95, 2004.
18. Klose S, Borner K. Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins mit dem [Enzymatic dosage of total cholesterol by Greiner Selective Analyzer (GSA II)]. *J Clin Chem Clin Biochem* 15:121-30, 1978.
19. Wahlefeld AW. Triglycerides determination after enzymatic hydrolysis. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis*. 2nd English ed. New York: Academic Press; p. 18-31, 1974.
20. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34:1345-53, 1955.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
22. Depner TA. *Prescribing hemodialysis: a guide to urea modeling*. Boston: Kluwer Academic, 1991.
23. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas J. Hemodialysis Apparatus. In: *Handbook of Dialysis*. 4th ed. New York, NY; p. 59-78, 2008.
24. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2nd ed, McGraw-Hill, New York 1971.
25. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 36(2):S272-5, 2013.
26. Jin YP, Su XF, Yin GP, Xu XH, Lou JZ, Chen JJ et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 29(3):395-9, 2015.

Un esempio di buona pratica clinica nello screening del diabete mellito di tipo 2. Lo studio S.D.P. (Screening Diabete Palermo)



T. Iraci, V. Di Carlo, L. Galvano, F. Magliozzo
iraci.tindaro@virgilio.it

Area metabolica SIMG Palermo

Parole chiave: Disglicemia, OGTT, Informatizzazione
Keywords: Dysglycemia, OGTT, Informatization

Il Giornale di AMD, 2015;18:264-267

Riassunto

Introduzione. Il Diabete Mellito (DM) tipo 2 è una patologia ad elevata prevalenza gravata da numerose complicanze e con un impatto negativo sia sulla qualità della vita delle persone con diabete che sulla spesa sanitaria. Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete raccomandano di attuare strategie di screening e interventi di prevenzione nella popolazione ad alto rischio.

Obiettivo. Valutare, nel setting della medicina generale, l'efficacia di una strategia di screening opportunistico del DMT2 che, attraverso l'uso di strumenti informatici, permetta l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di diabete e successivamente, la diagnosi precoce di diabete e delle altre condizioni di disglicemia che predicono lo sviluppo futuro della malattia.

Disegno dello studio e metodi. È stato realizzato un programma di screening finalizzato ad individuare, attraverso l'analisi dei database dei medici di medicina generale, i soggetti ad alto rischio di diabete. In una seconda fase, nei soggetti ad alto rischio sono stati effettuati i test di screening per la diagnosi precoce di DMT2 e delle altre condizioni di disglicemia. Sono stati utilizzati la determinazione della glicemia a digiuno, dell'HbA1c e l'OGTT.

Risultati. Dopo 18 mesi dall'inizio dello screening la popolazione esaminata nei database dei MMG era costituita da 25.801 soggetti. Di questi 12918, pari al 50.07%, risultava ad alto rischio di DMT2. Il 39,86% dei soggetti ad alto rischio presentava una alterata glicemia a digiuno (IFG).

L'esecuzione dell'OGTT in un campione di 815 soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG), ha consentito di individuare 123 soggetti, pari al 15.9%, con IGT e 66 soggetti, pari al 8.10%, con DMT2.

Conclusioni. Un approccio proattivo del MMG verso lo screening della popolazione ad alto rischio di diabete e in particolare, l'effettuazione dell'OGTT nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG), hanno favorito la diagnosi precoce del diabete mellito di tipo 2, riducendo la percentuale dei casi di diabete non diagnosticato. La realizzazione di programmi di screening ha consentito, inoltre, di identificare i soggetti con condizioni di disglicemia, nei confronti dei quali dovrebbero essere intensificati gli interventi di prevenzione. I sistemi informatici, attraverso un'attività di audit clinico, hanno consentito di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete e di migliorare il management del programma di screening.

Summary

Introduction. Type 2 diabetes is a disease with high prevalence, at high risk of complications and a negative impact on quality of life and healthcare costs. Italian Standards for Diabetes Care advised to implement strategies of screening and prevention interventions in high-risk population.

Aim. Assess, in the general practice setting, the effectiveness of a strategy of opportunistic screening of T2DM, which through the use of electronic instruments, permit the identification of individuals at high risk of diabetes and, subsequently, early detection of undiagnosed diabetes and the other conditions of disglicemia, predicting the future development of the disease.

Study design and methods. The screening program is divided into two phases. Phase 1: identification of patients at high risk of diabetes, through the analysis of databases of general practitioners. Phase 2: screening tests for early detection of DMT2 or, of others disorders of glucose metabolism. The screening program is based on the determination of fasting blood glucose, or HbA1c, or oral glucose tolerance test (OGTT).

Results. Results of a release after 18 months from the beginning of the study. The total population was composed of 25 801 subjects, of which 12918, equal to 50.07%, was at high risk of T2DM. The 39,86% of high-risk individuals had an impaired fasting glucose "IFG". A sample of 815 subjects with IFG, was then subjected to "OGTT", on the basis of which have been identified 123 subjects, equal to 15.9% with IGT and 66 subjects, equal to 10.8%, with a response to OGTT compatible with the diagnosis of T2DM.

Conclusions. In primary care, a proactive approach towards diabetes screening and especially, performing OGTT in subjects with impaired fasting glucose (IFG), facilitate early diagnosis of DMT2, reducing the percentage of cases of undiagnosed diabetes. The implementation of screening programs, also allows to identify individuals with disorders of glucose metabolism, to which should be intensified prevention interventions. The information systems, through a process of clinical audit, lead to better management of the screening program.

Premessa

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una patologia cronica ad alta prevalenza e costantemente in crescita⁽¹⁾. Dati di letteratura evidenziano inoltre, che nel 30-50%

dei casi il diabete non è diagnosticato⁽²⁾ in quanto è preceduto da una lunga fase asintomatica, durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata, attraverso procedure di screening. I programmi di screening raccomandati nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi) ed effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici). Tuttavia nella *real life* la diagnosi di diabete è spesso tardiva, mentre una diagnosi precoce consentirebbe un intervento terapeutico tempestivo, con risultati positivi anche in termini di prevenzione delle complicanze a lungo termine⁽³⁾.

Il programma di screening permette inoltre, di individuare condizioni di disglicemia come l'alterata glicemia a digiuno (IFG), la ridotta tolleranza agli idrati di carbonio (IGT), oppure la presenza di emoglobina glicata (HbA1c) nel range 42-48 mmol/mol⁽⁴⁾, che predicono lo sviluppo futuro della malattia e richiedono adeguati interventi di prevenzione.

La Medicina Generale è il setting privilegiato per la realizzazione dei programmi di screening opportunistici, per la diagnosi precoce di diabete non diagnosticato e delle condizioni di disglicemia.

Attualmente i MMG, utilizzano sistemi informatici che consentono di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete e di gestire proattivamente il programma di screening, compreso il monitoraggio nel tempo dei soggetti con condizione di disglicemia.

In tale contesto un gruppo di MMG della SIMG di Palermo ha realizzato un progetto "Screening Diabete Palermo" per l'intensificazione degli interventi di prevenzione del DMT2 e per la diagnosi precoce di DMT2, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di una strategia di screening opportunistico del DMT2 da adottare nel setting della medicina generale, attraverso l'uso di strumenti informatici.

Disegno dello studio e metodi

Lo studio è stato condotto da 20 medici di medicina generale. La popolazione dello studio è rappresentata dalla popolazione generale in carico ai medici, esclusi i soggetti con diagnosi nota di diabete.

Il programma di screening è stato realizzato in due fasi:

1^a fase: individuazione dei soggetti ad alto rischio di diabete, attraverso l'analisi delle banche dati dei medici di medicina generale.

2^a fase: esecuzione dei test di screening per la diagnosi precoce di DMT2 e delle altre condizioni di disglicemia (IFG, IGT, HbA1c 42-48 mmol/mol).

Per individuare i soggetti a rischio di DMT2 sono stati utilizzati i criteri adottati negli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2014⁽²⁾. Tra i fattori di rischio particolare rilevanza assume il Body Mass Index. Sono infatti considerati a rischio i soggetti di tutte le età con BMI ≥ 25 kg/m² e almeno uno dei fattori di rischio noti per diabete (Tabella 1).

I programmi di screening dei soggetti a rischio di diabete si basano sulla determinazione della glicemia a digiuno, della curva da carico orale di glucosio (OGTT) e dell'emoglobina glicata. Il dosaggio della emoglobina glicata deve essere standardizzato e allineato alla nuova metodica

Tabella 1. Soggetti ad alto rischio di diabete. Da: AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 (www.standarditaliani.it).

- BMI ≥ 25 kg/m² e una o più tra le seguenti condizioni:
 - inattività fisica;
 - familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
 - ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
 - bassi livelli di colesterolo HDL (<35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (>250 mg/dl);
 - nella donna: parto di un neonato di peso >4 kg o pregresso diabete gestazionale;
 - sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'acanthosis nigricans;
 - evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
 - HbA1c ≥ 39 mmol/mol (5.7%), IGT o IFG in un precedente test di screening.
- In assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni

IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ed espresso in mmoli/moli⁽²⁾.

In caso di glicemia < 100 mg% o HbA1c < 42 mmoli/moli il soggetto era catalogato in una condizione di normale tolleranza al glucosio (NGT).

Quando la glicemia era \Rightarrow di 126 mg% o l'HbA1c \Rightarrow 48 mmol/moli, in almeno 2 occasioni è stata fatta diagnosi di diabete.

Se la glicemia era compresa tra 100 e 125 mg% (IFG) o HbA1c tra 42 e 48 mmol/moli, è stata effettuata la curva da carico orale di glucosio (OGTT).

L'esecuzione dell'OGTT è un punto centrale del programma di screening, infatti nei soggetti ad alto rischio di diabete con IFG, la curva da carico orale di glucosio consente una migliore definizione diagnostica, in quanto una parte non trascurabile di tali soggetti presenta una risposta al carico di glucosio compatibile con la diagnosi di DMT2⁽⁵⁻⁶⁾ o di IGT.

Il programma di screening prevedeva anche la messa a punto di un follow-up attivo dei soggetti inclusi in tale programma. I soggetti con IFG e IGT sono stati sottoposti a retest annualmente, mentre i soggetti con NGT saranno sottoposti a retest dopo 2-3 anni⁽²⁾ (Figura 1).

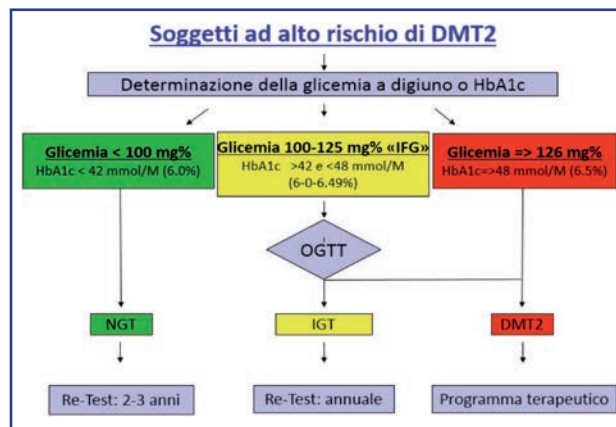


Figura 1. Procedure di screening e follow-up dei soggetti ad alto rischio di DMT2.

I medici che partecipano allo studio utilizzano sistemi informatici che consentono, attraverso un sistema di indicatori, di monitorare i dati dell'attività clinica facendo emergere eventuali criticità clinico gestionali, consentendo quindi di apportare i necessari correttivi, con un approccio proattivo secondo i principi della medicina d'iniziativa.

Risultati

Dopo 18 mesi dall'inizio dell'osservazione la popolazione complessiva è risultata costituita da 25.801 soggetti di cui 12918, pari al 50,07%, risultava ad alto rischio di DMT2. Il 39,86% dei soggetti ad alto rischio, pari al 19,9 della popolazione complessiva, presentava una alterata glicemia a digiuno (IFG) (Figura 2).



Figura 2. Prevalenza di IFG nella popolazione a rischio di diabete dello studio Screening Diabete Palermo.

Questo dato di prevalenza è allineato con i dati della letteratura internazionale dopo l'abbassamento della soglia di normoglicemia a digiuno da 110 a 100 mg%⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁾. Un campione di 815 soggetti con IFG, è stato quindi

sottoposto a "OGTT", sulla base del quale sono stati individuati 123 soggetti, pari al 15,09%, con IGT e 66 soggetti, pari al 8,10%, con una risposta all'OGTT compatibile con la diagnosi di DMT2. Delle percentuali è stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95% (Figura 3).

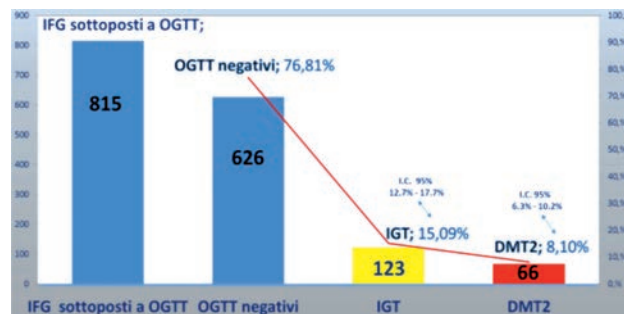


Figura 3. Diagnosi di IGT e DMT2 in un campione di 815 soggetti con IFG sottoposti a OGTT nello studio Screening Diabete Palermo.

Nei soggetti con diagnosi di IGT e DMT2 formulata sulla base dell'OGTT è stata inoltre effettuata un'analisi per genere, età e BMI (Tabella 2).

Si conferma la maggiore prevalenza di diabete nei maschi rispetto alle femmine e l'importanza dell'età come fattore di rischio maggiore di diabete.

La prevalenza di IGT e DMT2 aumenta infatti al crescere dell'età, con valori massimi nella fascia di età > di 75 anni.

Infine per quanto riguarda il BMI, la prevalenza di casi IGT e diabete è maggiore nei soggetti in sovrappeso e obesi rispetto ai soggetti normopeso.

Ciò conferma l'importanza degli interventi di prevenzione basati sulle modifiche dello stile vita finalizzate soprattutto al controllo del peso corporeo.

Tabella 2. Analisi per genere età e BMI dei soggetti con diagnosi di IGT e DMT2 dopo OGTT.

	IFG sott. a OGTT		IGT		DMT2	
	N	%	N	Prevalenza	N	Prevalenza
Genere						
Maschi	424	52,02	63	14,86	36	8,49
Femmine	391	47,98	60	15,35	30	7,67
Età						
Età < 45	62	7,61	1	1,61	3	4,84
Età 45-54	121	14,85	11	9,09	6	4,96
Età 55-64	224	27,48	30	13,39	14	6,25
Età 65-74	254	31,17	46	18,11	18	7,09
Età ≥ 75	154	18,90	35	22,73	25	16,23
BMI						
BMI < 25	134	16,44	11	8,21	8	5,97
BMI ≥ 25 <30	383	46,99	61	15,93	32	8,36
BMI ≥ 30	298	36,56	51	17,11	26	8,72
TOTALE	815	100,00	123	15,09	66	8,10

Conclusioni

La prevalenza dell'8,1% di soggetti con risposta all'OGTT compatibile con la diagnosi di DMT2, potrebbe essere estesa a tutti i soggetti con IFG individuati nello studio, se sottoposti a curva da carico orale di glucosio. Se il modello di screening sperimentato, fosse esteso, attraverso una joint action, a tutta la popolazione italiana in carico alla medicina generale, il risultato potrebbe essere una drastica riduzione del diabete non diagnosticato e l'identificazione di un'ampia popolazione di soggetti con condizioni di disglicemia per i quali sarebbe opportuno intensificare gli interventi di prevenzione.

Un approccio proattivo del MMG verso lo screening del diabete e soprattutto l'effettuazione dell'OGTT nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG), favoriscono, quindi, la diagnosi precoce del diabete mellito di tipo 2, riducendo la percentuale dei casi di diabete non diagnosticato.

La realizzazione sistematica dei programmi di screening, consente, inoltre, di identificare i soggetti con IFG, IGT o HbA1c 42-48 mmol/mol, portatori di condizioni di disglicemia predittive di sviluppo futuro del DMT2, ai quali dovrebbero essere rivolti interventi di prevenzione.

I sistemi informatici utilizzati dalla Medicina Generale, attraverso un'attività di audit clinico, possono consentire di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete e di migliorare il management del programma di screening.

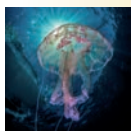
Hanno partecipato allo studio, oltre agli autori del presente articolo, i medici: S. Campo, G. Consiglio, R. D'Alessandro, A. Di Silvestre, S. Fasulo, F.P. Lombardo,

M. Mangione, G. Mazzola, V. Mazzola, G. Merlino, U. Pozzecco, F. Salamone, S. Sardo, P. Severino, M.T. Simonetti, R. Zafonte.

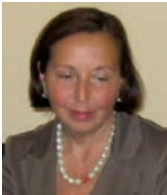
Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. VIII report Health Search, l'Istituto di ricerca della SIMG, anno 2013-2014 WWW.Healthsearch.it.
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 (www.standarditaliani.it).
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl J Med* 359:1577-89, 2008.
4. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of HbA1c assay in the diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 32:1327-1334, 2009.
5. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fast in glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 22:1490-1493, 1999.
6. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fast in g glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 28:1786-1788, 2005.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 29(suppl. 1): S4-S42, 2006.
8. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycemia. *Diabetologia* 47:1396-1402, 2004.
9. Counterpoint: Impaired Fasting Glucose: The Case Against the New American Diabetes Association Guidelines. *Diabetes Care*, Volume 29 number 5, 1773-1775, 2006.



Valutazione del grasso addominale con metodo ViScan in un gruppo di pazienti obesi sottoposti ad un modello educativo denominato Group Care



G. Guarino, M. Sofia, T. Della Corte, L. Carbone, S. Gentile
giuseppina.guarino@unina2.it

Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Grasso Viscerale, Sindrome Metabolica, ViScan, Group Care
Keywords: Visceralfat, Metabolicsyndrome, ViScan, Group care

Il Giornale di AMD, 2015;18:268-271

Riassunto

Razionale. Oggi l'obesità è considerata il disturbo metabolico più diffuso nei Paesi industrializzati. Esiste una minaccia concreta legata alla forte associazione tra questa condizione e l'aumento del rischio di sviluppare diverse patologie come quella cardiovascolare, specialmente in seguito ad un incremento della circonferenza vita e della percentuale di grasso addominale. Uno dei risultati clinici più importanti degli ultimi anni è stato l'evidenza scientifica di poter prevenire e curare meglio alcune malattie mediante l'educazione alimentare. In particolare è stato sperimentato su pazienti diabetici un modello clinico-assistenziale e educativo denominato Group Care (GC).

Scopo. Ridurre il rischio cardiovascolare variando lo stile di vita con l'applicazione, alla routine clinica, del modello educativo della GC.

Materiale e metodi. 50 pazienti di entrambi i sessi sono stati suddivisi in due gruppi (gruppo A e gruppo B). Il gruppo A è stato invitato, prima di iniziare il percorso di dimagrimento, a seguire 3 lezioni di educazione alimentare. Nella prima visita i pazienti sono stati sottoposti ad analisi alimentare ed esami antropometrici (peso, altezza, ecc.). È stato utilizzato un metodo alternativo (ViScan; Tanita) basato sulla bioimpedenza (BIA) per stimare la circonferenza vita (cv), la percentuale di grasso del tronco (% GT) e la percentuale di grasso viscerale (% GV) di ciascun paziente. Sono state poi assegnate delle diete equilibrate ipocaloriche. I risultati sono stati paragonati con quelli ottenuti dai pazienti di controllo.

Risultati. Dopo sei mesi dal trattamento si è osservato che con il modello educativo della GP è stata ottenuta una riduzione moderata, ma comunque più marcata, dei valori antropometrici ed ematici rispetto al gruppo di controllo.

Conclusione. L'analisi preliminare dei dati raccolti dimostra come un programma di educazione alimentare rivolto a pazienti anche solo in sovrappeso, possa favorire il raggiungimento di risultati rilevanti in termini di perdita di peso e riduzione della circonferenza vita e del grasso addominale.

Summary

Introduction. Today, obesity is the most common metabolic disorder in industrialized countries. There is a real threat linked to the strong association between this condition and the increased risk of developing various diseases such as cardiovascular, especially following an increase in waist circumference

and percentage of abdominal fat which represents a risk index important for the development of cardiovascular complications. It is possible to prevent and treat diseases, such as CV diseases, through nutrition education. There is a clinical model called group care (GC) where, through his therapy, has been improved metabolic control in patients with type2 diabetes and change their lifestyle with a positive impact also on insulin resistance.

The aim. Has been to reduce cardiovascular risk by changing lifestyle with the implementation of the educational model of the GC to improve the relationship that patients have with food.

Material and methods. 50 patients (pts) of both sexes, were divided random ly in two groups (group A and group B). Only group A followed 3 lessons in nutrition education. We used an alternative method (ViScan; Tanita) to estimate waist circumference (CV), the percentage of trunk fat (% GT) and the percentage of visceral fat (% GV) of each patient.

Results. After six months of treatment it was observed that with the educational model of GP was obtained a moderate reduction, but still more marked, of the values of anthropometric and blood compared to the control group.

Conclusion. The analysis of the data collected shows that a nutrition education program aimed at patients even overweight, can help to achieve significant results in terms of weightloss and reduction in waist circumference and abdominal fat.

Introduzione

Uno dei principali problemi di salute pubblica nel mondo è l'obesità, condizione che nella maggior parte dei casi è dovuta a stili di vita scorretti quali un'alimentazione ipercalorica e sedentarietà. L'accumulo di grasso soprattutto a livello viscerale è considerato uno dei più importanti fattori di rischio per malattie cardiovascolari e diabete.

Negli ultimi anni è stato stimato che più di 1 miliardo di persone nel mondo è in sovrappeso e più di 300 milioni sono obese⁽¹⁾. Contemporaneamente si è osservata anche un incremento della malattia diabetica, condizione che vedrà colpiti oltre 350 milioni di persone entro il 2030⁽²⁾. Secondo la ricerca sull'obesità condotta nel 2004 dall'Istituto Auxologico Italiano⁽³⁾ il 30-35% dei bambini italiani è in sovrappeso e di questi il 10-12% diventerà obeso. Questi dati epidemiologici ci aiutano a comprendere che purtroppo l'obesità si manifesta in

età sempre più precoce e tende ad aumentare in tutte le fasce di età. Non è inoltre da dimenticare che obesità e diabete sono strettamente correlati tra loro tant'è vero che la maggioranza dei diabetici di tipo 2 sono anche obesi e queste due patologie non a caso costituiscono i vari fattori di rischio maggiori per dare origine alla più pericolosa Sindrome Metabolica (SM)⁽⁴⁾.

Sono diverse le definizioni di SM proposte dalle varie organizzazioni, ma sicuramente la più conosciuta e applicata nella pratica clinica è stata quella proposta dall'International Diabetes Federation (IDF) nel 2005 che pone l'obesità viscerale come elemento essenziale cui si devono aggiungere almeno altri due parametri tra i seguenti: insulino-resistenza, alterata regolazione del metabolismo del glucosio, dislipidemie e ipertensione arteriosa⁽⁵⁾.

Sicuramente la predisposizione familiare gioca un ruolo importante ma le scorrette abitudini di vita quali la sedentarietà, il consumo di alimenti ipercalorici caratterizzati soprattutto da zuccheri semplici e grassi saturi, così come il fumo e l'abuso di condimenti ed alcool sono i principali responsabili dell'instaurarsi di tale sindrome.

Trattare la sindrome metabolica è molto difficile e impegnativo sia per il terapeuta che per il paziente, per cui il metodo migliore per limitarne i danni è la prevenzione. Un approccio alimentare corretto e la riduzione dell'apporto calorico giornaliero rappresentano il punto di partenza per qualsiasi intervento rivolto alla perdita di peso e alla riduzione del rischio cardiovascolare. Uno dei risultati clinici più importanti degli ultimi anni è stato l'evidenza scientifica di poter prevenire e curare meglio alcune malattie, in particolare il diabete, mediante l'educazione alimentare ovvero è stato sperimentato su pazienti diabetici un modello clinico-assistenziale e educativo denominato Group Care (GC) ed è stato dimostrato che, mediante questa terapia, si può migliorare il controllo metabolico dei pazienti con diabete tipo 2 e modificare il loro stile di vita incidendo positivamente anche sull'insulino-resistenza⁽⁶⁾.

Scopo

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di dimostrare che è possibile ridurre il rischio cardiovascolare e migliorare la qualità della vita in soggetti in sovrappeso/obesi applicando alla routine clinica il modello educativo della GC, arricchendo il bagaglio culturale dei pazienti in merito ad una "sana nutrizione", migliorando il loro comportamento nei confronti dell'alimentazione così che imparino a gestire in modo più consapevole e più flessibile la propria dieta.

Materiali e metodi

Abbiamo reclutato e suddivisi in due gruppi (gruppo A e gruppo B) 50 pazienti ambulatoriali consecutivi di età compresa tra 18 e 70 anni, con diversi gradi di obesità (BMI medio 35 ± 4 kg/m²) e a cui è stata fat-

ta diagnosi di SM. Durante la prima visita sono state ascoltate le motivazioni del paziente, sono stati raccolti i parametri ematochimici (glicemia, colesterolemia, trigliceridemia, etc.) (Tabella 1), le abitudini alimentari e i parametri antropometrici (peso, altezza, CV) (Tabella 2). Per stimare la circonferenza vita, la percentuale di grasso del tronco (%GT) e la percentuale di grasso viscerale (%GV) di ciascun paziente è stato utilizzato un metodo alternativo (ViScan; Tanita) basato sulla bioimpedenza (BIA)⁽⁷⁾.

Tale strumento dispone di una fascia a 4 elettrodi che deve essere posizionata direttamente sull'addome del paziente posto in posizione supina, con il raggio laser dell'unità base posizionato al centro dell'ombelico per ottenere un'elevata accuratezza ed assoluta ripetibilità dell'analisi.

Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a dieta equilibrata ipocalorica e solo il gruppo A è stato invitato, prima di iniziare il percorso di dimagrimento, a seguire le lezioni di educazione alimentare secondo il modello e la metodologia del Group Care. Il gruppo B è stato considerato come controllo, avendo ricevuto informazioni generiche.

Ciascun gruppo è stato costituito da 25 persone in modo da facilitare la partecipazione attiva dei pazienti rendendo possibile da una parte una migliore comprensione delle diverse lezioni e dall'altra la discussione, lo scambio di informazioni e di esperienze dei partecipanti. Sono stati effettuati 3 incontri ciascuno della durata di circa 1 ora e mezza con cadenza settimanale: il primo incontro ha permesso al paziente di capire la relazione tra l'alimentazione e il peso corporeo; il secondo incontro di far conoscere i principi nutritivi degli alimenti e il ruolo importante che svolgono nel nostro organismo; il terzo incontro per illustrare le linee guida di una sana alimentazione e sfatare alcuni miti su quest'ultima (le cosiddette false credenze).

Tabella 1. Valori Ematochimici forniti durante la prima visita.

Ematochimici Tempo 0	Gruppo A (GC)	Gruppo B
Glicemia	115 ± 10	112 ± 12
Colesterolo TOT	230 ± 25	215 ± 30
LDL	155 ± 15	149 ± 4
HDL	42 ± 6	45 ± 8
Trigliceridi	153 ± 20	148 ± 18
HOMA	5,2 ± 3	4,1 ± 2

Tabella 2. Parametri antropometrici raccolti durante la prima visita.

Ematochimici Tempo 0	Gruppo A (GC)	Gruppo B
BMI	34 ± 4	33 ± 4
CV (Arco) in cm	112 ± 10	110 ± 12
GT %	46 ± 4	43 ± 6
GV %	18 ± 8	17 ± 6

Nelle visite successive, a scadenza mensile, è stato verificato l'effetto del percorso sui parametri antropometrici e i risultati sono stati paragonati con quelli ottenuti dai pazienti di controllo.

Tutti i pazienti hanno firmato il consensus informato e il protocollo è stato approvato dal comitato etico locale.

I dati antropometrici ed ematochimici sono stati espressi come medie + DS e in %. I confronti sono stati valutati con test *t di Student* per dati appaiati e correzione di Yates. Il livello di statistica inferiore è stato per $p < 0,005$. Le valutazioni statistiche sono state ottenute mediante Software SPSS/plus (NorusisInc, USA).

Risultati

Dopo sei mesi dal trattamento si è osservato che con il modello educativo della GP è stata ottenuta una riduzione moderata, ma comunque più marcata, dei valori antropometrici ed ematici rispetto al gruppo di controllo (Figura 1, Tabelle 3 e 4). Questi risultati dimostrano

Tabella 3. Valori ematochimici forniti dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Ematochimici Tempo 0	Gruppo A (GC)	Gruppo B
Glicemia	95 ± 8	103 ± 4
Colesterolo TOT	193 ± 10	200 ± 9
LDL	141 ± 5	140 ± 6
HDL	53 ± 5	51 ± 3
Trigliceridi	139 ± 9	140 ± 3
HOMA	2,3 ± 1,5	3 ± 1,3

Tabella 4. Parametri antropometrici raccolti dopo 6 mesi dal trattamento.

Ematochimici Tempo 0	Gruppo A (GC)	Gruppo B
BMI	29 ± 2	30,5 ± 2
CV (Arco) in cm	97,2 ± 5	99 ± 5
GT %	40 ± 4	39 ± 6
GV %	11 ± 8	14 ± 6

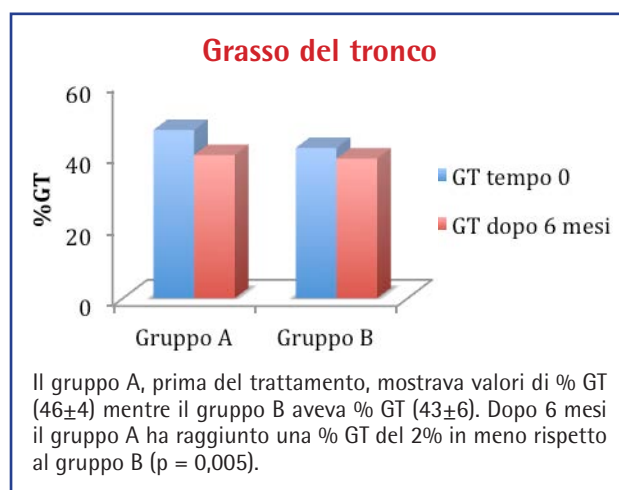
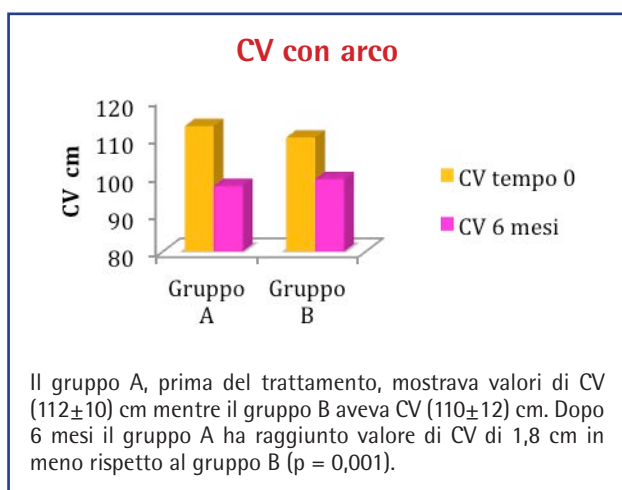
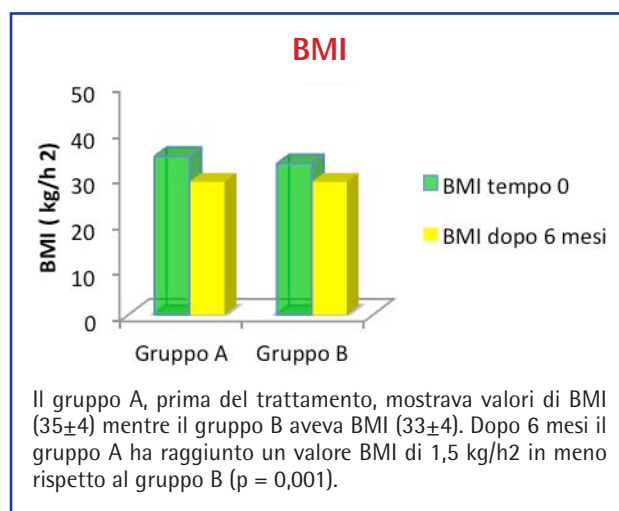
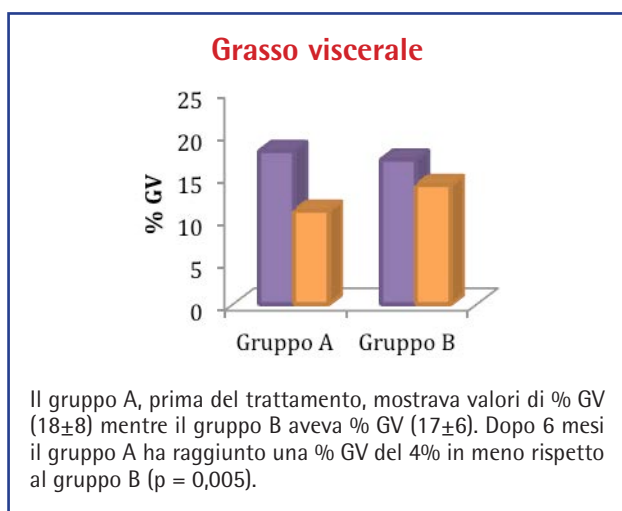


Figura 1. Risultati ottenuti.

che l'azione sinergica del percorso educativo e della dieta ipocalorica può dare risultati più positivi rispetto alla sola terapia dietetica.

Discussione

Il nostro corso di educazione alimentare sembra quindi essere stato in grado, almeno a breve termine, di migliorare il comportamento alimentare dei pazienti obesi così da aver favorito il raggiungimento di risultati rilevanti in termini di perdita di peso e riduzione della circonferenza vita e del grasso addominale. Educare i soggetti all'assunzione di stili di vita "virtuosi", cioè produttori di benessere e non induttori di malattia, vuol dire instaurare con essi una relazione che ha lo scopo di responsabilizzarli ad assumere consapevolmente nelle loro mani le sorti del proprio benessere.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Wild S et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004.
3. Istituto Auxologico Italiano, 5° Rapporto sull'obesità in Italia, Franco Angeli Editore, 2004.
4. Sinasac DS et al. Riordan JD, Spiezio SH, Yandell BS, Croniger CM, Nadeau JH. Genetic control of obesity, glucose-homeostasis, dyslipidemia, and fatty liver in a mouse model of diet-induced metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*, 2015.
5. https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
6. J. Sicuro et al. Self-management Education by Group Care Reduces Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis of the ROMEO Clinical Trial. *Diabetes Care* 37(9):e192-3, 2014.
7. Vitturi N, Soattin M, De Stefano F, Vianello D, Zambon A, Plebani M, Busetto L. Ultrasound, anthropometry and bioimpedance: a comparison in predicting fat deposition in non-alcoholic fatty liver disease. *Eat Weight Disord*, 2014.



Obesità e social network: quando l'ironia sbaglia strada



G. Guarino, M. Sofia, T. Della Corte, L. Carbone, M. Letizia, G. Marino, S. Gentile
giuseppina.guarino@unina2.it

Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Social Network, Obesità, Diabete

Keywords: Social-network, Obesity, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2015;18:272-275

Riassunto

L'obesità è un problema crescente che si pone all'attenzione dei paesi sviluppati e in via di sviluppo anche per il ruolo che gioca nella manifestazione di altre patologie come il diabete, le malattie cardiovascolari, il cancro e i problemi di salute mentale. I servizi on-line di social network forniscono un mezzo efficace attraverso il quale le informazioni possono essere scambiate ed il loro uso dovrebbe essere considerato come elemento integrante di ogni strategia di lotta contro l'obesità ma purtroppo attualmente è più facile notare vignette sarcastiche e pungenti rispetto a quelle volte a favore di tale battaglia.

Scopo del lavoro. È stato di valutare se per i nostri pazienti l'utilizzo di social network può essere un metodo innovativo per affrontare i principali problemi di salute globale, tra cui l'obesità, e se alcune vignette che circolano su internet possano celare nella loro ironia un messaggio fuorviante.

Pazienti e metodi. A 270 pazienti in sovrappeso o obesi, con o senza diabete, è stato somministrato un questionario creato e validato dal nostro gruppo di lavoro. Abbiamo analizzato le risposte dei soggetti che utilizzano abitualmente social network.

Risultati. L'81% dei pazienti utilizza social network per almeno un paio di ore al giorno e li considera come possibile mezzo utile a diffondere principi sulla sana alimentazione anche se non tutti sono in grado di notare se i messaggi "postati" hanno lo scopo di trasmettere consigli onesti o menzogne atte solo a pubblicizzare il consumo di prodotti o di nuove tendenze nutrizionali non sempre salutari o di ridicolizzare una patologia come l'obesità. Tra i migliori consigli selezionati c'è quello di creare gruppi di sostegno psicologico e nutrizionale per persone che stanno seguendo una dieta oppure creare gruppi per realizzare ricette light ma gustose.

Conclusioni. I social network sono uno strumento accessibile a tutti, poco costoso e nello stesso tempo utile per trasmettere ai pazienti consigli sulla sana alimentazione.

Summary

Obesity has reached epidemic proportions globally, with more than 1 billion adults overweight and is a major contributor to the global burden of chronic disease and disability. The first weapon available to fight obesity is balanced diet and healthy lifestyle. Social networks provide an effective means so that information can be exchanged, and their use should be considered as an integral element of any strategy to fight obesity. Currently it is easier to see than those sarcastic vignettes really educational.

The aim of this study. It was to assess whether, for our patients, the use of social networks can be an innovative way to address the major global health problems, including obesity, and if some vignettes that are on the Internet can hide irony in them a misleading messages.

Patients and methods. 270 overweight or obese patients (pts) with or without diabetes, received a questionnaire created and validated by our working group, 7 closed questions and one open-ended. We analyzed the responses of people who habitually use social networks.

Results. The 81% of the pts use social networks for a minimum of a couple of hours a day and consider them as potentially useful to spread the healthy eating principles. Not everyone is able to notice if the messages "posted" are intended to convey honest advice or lies aimed only to publicize the consumption of products or new nutritional trends are not always healthy or to ridicule a disease like obesity.

Conclusions. Social networks are a means accessible to all, inexpensive and at the same time to convey to patients tips for healthy eating. Unfortunately the information from the web are not always scientifically validated and sometimes only have a commercial purpose. It must therefore carry out a work of education to the critical evaluation of such information by the medical staff.

Introduzione

L'obesità è una patologia multifattoriale alquanto complessa ma, a livello individuale, considerata generalmente come la principale responsabile della maggior parte dei casi è una combinazione tra eccessivo apporto calorico e ridotta attività fisica: in altri termini, l'assunzione di una quantità di calorie maggiore rispetto a quelle consumate attraverso l'esercizio o le normali attività quotidiane. Un numero limitato di casi è dovuto, invece, principalmente alla genetica, a motivi di salute o a malattie psichiatriche.

L'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale sia perché la sua prevalenza è in costante e preoccupante aumento nei paesi sviluppati e in via di sviluppo, sia perché è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di varie malattie croniche quali diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari e tumori^(1,2).

Circa il 44% dei casi di diabete, il 23% delle cardiopatie ischemiche e dall'8% al 41% di determinate forme di cancro sono associate ad un BMI>25⁽³⁾. Inoltre,

esistono numerosi studi epidemiologici che indagano le relazioni tra l'eccessiva assunzione di cibo, con conseguente sovrappeso e obesità e l'aumento della mortalità. Infatti, sovrappeso e obesità rappresentano il quinto più importante fattore di rischio per mortalità globale e i decessi attribuibili a quest'ultima sono almeno 2,8 milioni/anno nel mondo⁽⁴⁾.

Recenti stime dell'OMS evidenziano che più di un miliardo di adulti nel mondo sono in sovrappeso ed almeno 300 milioni di questi sono obesi⁽⁵⁾.

Le cause di questo stato patologico hanno verosimilmente anche una natura culturale ed economica, oltre che prettamente biologica ed epidemiologica. Fattori come il livello d'istruzione, il reddito, la posizione sociale sembrano infatti essere determinanti⁽⁶⁾.

L'obesità è una condizione ampiamente prevenibile soprattutto attuando piccole correzioni nello stile di vita, in particolare sul controllo delle dimensioni delle porzioni, sul consumo di una dieta povera in grassi e sull'attuazione di un regolare programma di attività fisica^(7,8).

Per chi è già in sovrappeso, la prima arma a disposizione per combattere quest'acerrimo nemico è quella di seguire una dieta equilibrata.

Scegliere di dimagrire può anche essere una decisione facile da prendere ma tener vive a lungo termine le motivazioni non lo sono altrettanto. Come specifica l'OMS, la presenza di un'adeguata motivazione al trattamento nutrizionale è fondamentale e, se essa viene a mancare, le prospettive di successo dell'intervento divengono scarse. Per migliorare la terapia dell'eccesso ponderale si potrebbero adottare nuove strategie, come ad esempio la comunicazione attraverso Internet, facendo leva sul consolidato e diffuso uso di social network, specie tra i giovani.

Internet è uno strumento sempre più popolare soprattutto per persone che sono continuamente alla ricerca d'informazioni o che vogliono condividere esperienze, porre domande e fornire supporto emotivo sui vari problemi come quelli di salute. Questo anche perché la maggior parte delle persone si sente molto di più a suo agio nell'esprimere apertamente i propri pensieri, problemi e preoccupazioni su una piattaforma online rispetto a condividerli direttamente con un individuo. Molti di questi scambi d'informazioni vengono facilitate da social network come Facebook o Twitter ed altri simili, che consentono agli utenti di lasciare ai propri contatti in rete messaggi privati o aperti a tutti, condividere foto e diventare membri di una vasta gamma di gruppi d'interesse.

I social network forniscono un mezzo efficace attraverso il quale le informazioni possono essere scambiate ed il loro uso potrebbe e dovrebbe essere elemento integrante di ogni strategia di lotta contro l'obesità. Diverse organizzazioni sanitarie utilizzano questi siti per fornire sostegno sociale. Ovviamente i social network non possono essere considerati come unica soluzione nei confronti dell'obesità ma certamente un mezzo efficace per incoraggiare i pazienti ad essere più attivi e ad impegnarsi di più per il raggiungimento dell'obiettivo

previsto nonché per mantenere vivo il rapporto medico-paziente.

Secondo un report presentato da Craig Silverman alla Columbia Journalism School, nell'informazione sui temi della salute i vari social network non offrirebbero grande affidabilità ma anzi sarebbero veicoli di vera e propria disinformazione⁽⁹⁾.

E, in effetti, non ha tutti i torti. Basti pensare al fatto che attualmente è più facile notare immagini sarcastiche e pungenti rispetto a quelle volte a favore della sana alimentazione e contro l'obesità.

Scopo del lavoro è stato di valutare se per i pazienti in sovrappeso o obesi, con o senza diabete, l'utilizzo di social network può essere un metodo innovativo ed utile per affrontare i principali problemi di salute globale, tra cui l'obesità, e se alcune vignette che circolano su internet possano celare nella loro ironia un messaggio fuorviante.

Pazienti e metodi

A 270 pazienti in sovrappeso o obesi, con o senza diabete, di età media 40±20 anni, 198 F e 72 M con BMI 31±6 kg/m², è stato somministrato un questionario creato e validato dal nostro gruppo di lavoro (Tabella 1). Abbiamo analizzato le risposte dei 248 soggetti che utilizzano abitualmente social network. Il questionario, costituito da 8 domande totali (7 a risposta chiusa ed 1 a risposta aperta), riguarda il loro utilizzo di social network e la loro capacità di individuare messaggi positivi o negativi sulla corretta alimentazione tra le più comuni vignette circolanti in tali siti (Figura 1). Per ogni quesito è stata concessa una sola risposta. I dati sono stati espressi in %.

Tabella 1. Questionario somministrato ai pazienti.

1) Utilizzi Social Network (es: Facebook, Twitter, Instagram...)	a) Sì	b) No
2) Secondo te mediante i social è possibile diffondere i principi di un corretto stile di vita?	a) Sì	b) No
3) Quante ore al giorno rimani fermo al pc/tablet/cellulare per consultare i Social Network?	a) meno di 1 ora c) diverse ore	b) un paio di ore d) anche mezza giornata
4) Noti se sui Social Network vengono sempre pubblicati consigli sulla sana alimentazione?	a) Sì	b) No
5) Secondo te dai Social Network arrivano anche messaggi errati?	a) Sì	b) No
6) Quali di queste vignette pensi trasmettano un messaggio positivo sulla corretta alimentazione? Figure positive Figure negative		
7) Quali di queste vignette pensi trasmettano un messaggio negativo nel combattere l'obesità?		
8) Secondo te i Social Network possono essere utili a facilitare la perdita di peso dei soggetti obesi?	a) Sì	b) No
Se sì, come?		



Figura 1. Alcune immagini utilizzate nel questionario.

Resultati

L'81% dei pazienti utilizza social network per almeno un paio di ore al giorno e li considera come possibile mezzo utile a diffondere principi sulla sana alimentazione anche se non tutti sono in grado di notare se i messaggi "postati" hanno lo scopo di trasmettere consigli onesti o menzogne atte solo a pubblicizzare il consumo di prodotti o di nuove tendenze nutrizionali non sempre salutari o di ridicolizzare una patologia come l'obesità. Infatti più del 70% dei pazienti pensa che i social network possano essere un mezzo in grado di rendere più semplice la perdita di peso e più dell'80% dice di aver notato consigli sulla sana alimentazione e contro l'obesità ma solo il 66% considera il social network anche un veicolo di messaggi errati. Circa l'80% dei pazienti è riuscito a distinguere quali delle vignette proposte nel questionario erano in grado di trasmettere messaggi positivi e solo il 62% ha distinto immagini che potrebbero deviare l'idea di una sana alimentazione e minimizzare il ruolo della terapia nutrizionale (Figure 2 e 3).

Nella domanda a risposta aperta è stato chiesto al paziente come potevano essere utilizzati i social network per facilitare la perdita di peso. Tra i migliori consigli selezionati c'è quello di creare gruppi di sostegno psicologico e nutrizionale per persone che stanno seguendo una dieta oppure creare gruppi per realizzare ricette light ma gustose.

Discussione

I social network sono uno strumento accessibile a tutti, poco costoso e nello stesso tempo utile per trasmettere ai pazienti consigli sulla sana alimentazione e dovrebbero essere più utilizzati anche dai professionisti sanitari come mezzo efficace per la diffusione delle conoscenze e il supporto per il paziente. Va tuttavia rilevato che esistono possibili pericoli per informazioni diffuse dal web non sempre validate scientificamente e talvolta con un recondito scopo commerciale. Quindi è necessaria un'opera di educazione alla valutazione critica di tali informazioni a cura del personale sanitario.

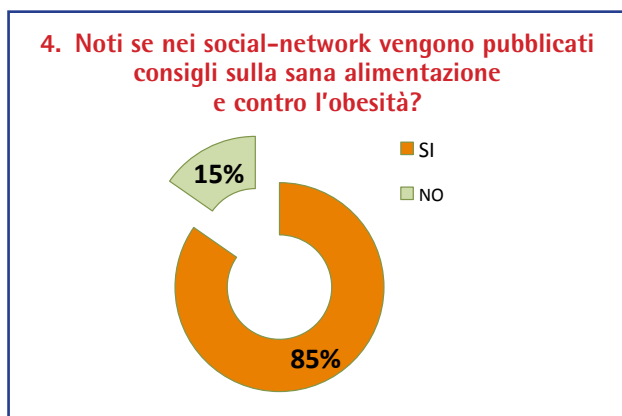
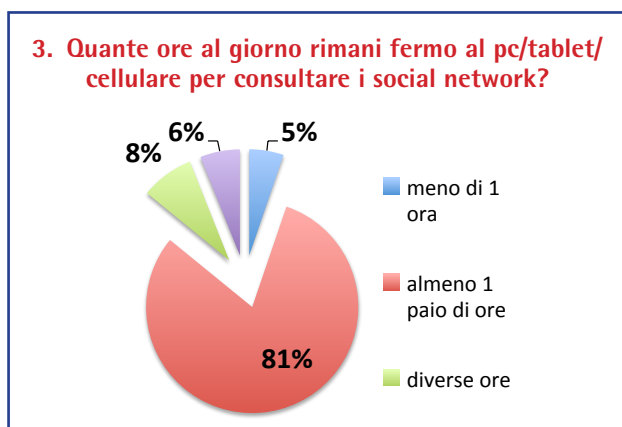
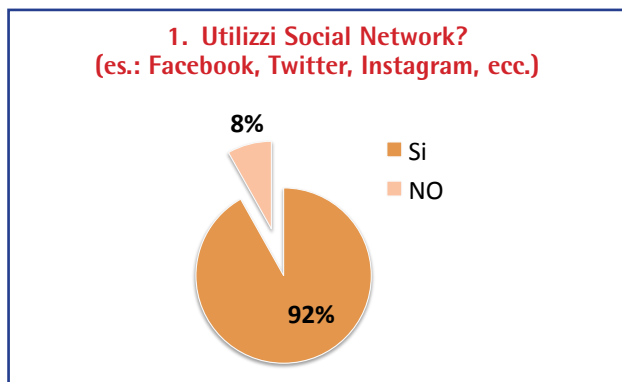


Figura 2. Risposte (%) alle prime quattro domande del questionario.

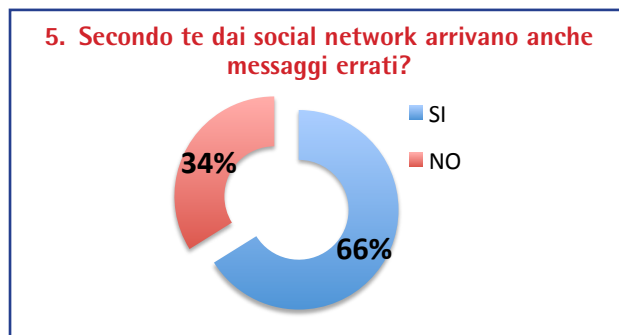


Figura 3. Risposte (%) alle domande 5-7 del questionario.

BIBLIOGRAFIA

- www.istat.it/it/files/2013/03/bes_2013.pdf.
- ADA. Standard of Medical Care in Diabetes 2014. Diab Care 37(S1):S14-S76, 2014.
- Patel AV, Hildebrand JS, Gapstur SM. Body mass index and all-cause mortality in a large prospective cohort of white and black U.S. Adults. PLoSOne. 2014 Oct 8;9(10):e109153.
- www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italian&o&id=175&area=Malattie_endocrine_e_metaboliche.
- www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/.
- Roy R, Kelly B, Rangan A, Allman-Farinelli M. Food Environment Interventions to Improve the Dietary Behavior of Young Adults in Tertiary Education Settings: A Systematic Literature Review. J Acad Nutr Diet 2015 Aug 11. pii:S2212-2672(15)01114-4.
- World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Non communicable Diseases 2013–2020. World Health Organization, Geneva, 2013.
- Cawley J. An economy of scales: A selective review of obesity's economic causes, consequences, and solutions. J Health Econ 2015 Aug 13. pii:S0167-6296(15)00029-6. Review. PubMed PMID: 26279519.
- http://towcenter.org/wpcontent/uploads/2015/02/Lies-DamnLies_Silverman_TowCenter.pdf.

Il modulo di prescrizione dell'esercizio fisico: esperienza di start-up del Gruppo regionale AMD Campania Diabete e Attività Fisica



S. Colarusso¹, E. Rossi², M. Ciotola³, L. Lucibelli⁴, V. Guardasole⁵, G. Corigliano⁶, C. De Fazio⁷, C. Giordano⁸ per il Gruppo Diabete e Attività Fisica AMD Campania*
Sara.colarusso@libero.it

¹Centro AID Gammacord, Benevento; ²ASL Benevento; ³Centro Assistenza Diabetici CAD accr ASL Na1; ⁴ASL NA3Sud DS56, Torre Annunziata; ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Università Federico II, Napoli; ⁶Centro AID, Napoli; ⁷Consulente motoria ANIAD; ⁸Nutrizionista ed operatore di fitness metabolico, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Federico II, Napoli

Parole chiave: Diabete, Esercizio-terapia, Prescrizione

Keywords: Diabetes, Exercise therapy, Prescription

Il Giornale di AMD, 2015;18:276-278

Riassunto

Numerose evidenze scientifiche confermano i benefici dell'esercizio fisico ed il suo ruolo determinante nella prevenzione e cura di diverse malattie croniche non trasmissibili fra cui il diabete mellito tipo 2. Tutte le principali società scientifiche individuano nelle modifiche dello stile di vita, ovvero alimentazione e attività fisica, il primo corretto approccio alla persona con diabete. L'esercizio-terapia prevede un attento inquadramento globale del paziente da parte del team diabetologico, così da attuare delle strategie differenziate e personalizzate per tipo di diabete, età, fattori metabolici, complicanze, abitudini dei pazienti. Il gruppo regionale AMD Campania Diabete e Attività fisica, in linea con i principi di cura della persona con diabete, ha mosso i primi passi nella messa in atto di un modello di prescrizione dell'attività fisica, che possa rispondere ai prerequisiti necessari per la valutazione della persona con diabete e consentire l'appropriata realizzazione di un percorso di attività motoria, supervisionata, regolare e sicura.

Summary

Numerous clinical studies demonstrate benefic effects of physical exercise and its predominant role in prevention and treatment of several chronic diseases, among which type 2 diabetes. Major scientific societies include exercise in own diabetes management guidelines as first correct approach to patients. Exercise prescription requires a proper overall assessment of patients by the diabetes team, so as to implement personalized and differentiated strategies for diabetes type, age, metabolic factors, comorbidities, patient habits. The AMD Campania working group on Diabetes and Physical activity has experienced an exercise prescription form that can meet the criteria for a global evaluation of patients and enable the realization of regular, supervised, safe physical activity path.

Diverse sono ad oggi le evidenze scientifiche derivanti da studi epidemiologici, clinici, e di laboratorio

che testimoniano i benefici dell'attività fisica in termini di miglioramento dello stato di salute, riduzione del rischio di mortalità generale e per cause cardiovascolari oltre che di prevenzione di alcune patologie quali obesità, diabete mellito, malattie cardiovascolari, osteoporosi, neoplasie e depressione⁽¹⁾.

Secondo il rapporto OMS 2013 in merito alla malattia non trasmissibili uno stile di vita sedentario è responsabile di circa un terzo delle morti per malattia coronarica, diabete e cancro del colon, a testimoniare il ruolo preponderante che sta assumendo l'inattività fisica nel terzo millennio come fattore di rischio.

Nonostante le numerose campagne comunicative basate su evidenze scientifiche, che promuovono uno stile di vita fisicamente attivo, è ancora una minoranza ad oggi la popolazione italiana ed europea che svolge regolarmente esercizio fisico.

L'esercizio fisico è in grado di modulare svariati fattori di rischio, quali iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, eccesso di peso corporeo e insulino-resistenza, rappresentando un aspetto dello stile di vita sul quale poter agire, inducendo modifiche salutari ed orientate a tutelare in maniera preventiva lo stato di salute o a curare malattie dismetaboliche e cardiovascolari: l'"esercizio-terapia" costituisce un mezzo preventivo e terapeutico fisiologico, efficace, economico e sostenibile per diverse condizioni cliniche⁽²⁻⁴⁾.

Gli studi evidenziano come l'efficacia di tale intervento sia determinato da programmi di attività fisica regolare e strutturata, supervisionata da esperti del settore.

Potendo svolgere un ruolo terapeutico efficace sia nelle persone con diabete che nei soggetti predisposti, in tutti i protocolli terapeutici oltre alla terapia dietetico-comportamentale e farmacologica, l'esercizio fisico è ad oggi indicato come intervento primario per un corretto approccio alla persona con diabete. Sulla base

* Il Gruppo Diabete e Attività Fisica AMD Campania è composto da S. Colarusso, E. Rossi, M. Ciotola, L. Lucibelli, V. Guardasole, G. Corigliano, C. De Fazio, C. Giordano, S. Masi, A. Luciano, P. Cardinale, N.A. Iazzetta, M. Conte, P. Auletta, T. Spinosa, R. D'Arco, F. Lo Calzo, A. Cantillo, C. Irade, M. Pizzo, S. Forte, P. D'Andretta.

Alla Cortese Attenzione dell'Operatore di Fitness Metabolico					
Modulo di Prescrizione dell'Esercizio Fisico Strutturato ⁵					
Data _____					
Cognome Nome _____			Telefono _____		Schema alimentare Kcal _____
nato/a _____ il _____ Età _____					
Altezza _____	Peso _____	BMI _____	Circonferenza Vita _____	F.C. a riposo _____	
NOTE:					
Ipertensione arteriosa si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> dal _____ Diabete mellito tipo 1 <input type="checkbox"/> tipo 2 <input type="checkbox"/> dal _____					
Retinopatia si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Neuropatia sensitivo motoria periferica si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Neuropatia autonoma si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>					
Cardiopatia ischemica si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Cerebrovasculopatia si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Arteriopatia periferica si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>					
Disabilità motorie si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> _____					
Altro _____					
Terapia:					
BETABLOCCANTI si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> ALTRI ANTIPERTENSIVI si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> ALTRO _____					
IPOGLICEMIZZANTI secretagoghi <input type="checkbox"/> insulina <input type="checkbox"/> farmaci a basso rischio di ipoglicemie <input type="checkbox"/> _____					
ESERCIZIO FISICO AEROBICO: (vario, divertente: cammino veloce su treadmill, marcia, cyclette, nuoto, bicicletta, danza, altro.....)	INTENSITÀ <input type="checkbox"/> 40-60% FcMax** <input type="checkbox"/> 50-70% FcMax** <input type="checkbox"/> >70% FcMax**		DURATA min./die <input type="checkbox"/> 15-30' <input type="checkbox"/> 30-45'		FREQUENZA n°/sett <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5
In caso di terapia con betabloccanti	<input type="checkbox"/> 11-13 RPE <input type="checkbox"/> >13 RPE				
ESERCIZIO FISICO Di Forza (contro resistenza) (Esercizi con piccoli pesi, elastici) no <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <50% FcMax** -1RM*** <input type="checkbox"/> 50-70% FcMax** -1RM*** <input type="checkbox"/> >70% FcMax** -1RM***		- 1-3 serie da 8-10 ripetizioni (senza sforzo, pause 15"-2') - 3 gruppi muscolari su 6 (gambe, torace, spalle, dorsali, braccia, addominali)		1-3
ALLUNGAMENTO MUSCOLARE			10" - 5'		giornaliero
Controlli Clinici programmati	data _____	data _____	data _____	data _____	data _____

*Valutazione dell'intensità dello sforzo tramite Scala di Borg (RPE)**secondo Formula di Karvonen: [(FcMax – FC riposo) × % carico] + FC riposo; FcMax = 220 – età***1RM: una ripetizione massima

⁵ Modificato da: "Progetto LifestyleGym", respons. P. Mazzucca AUSL Rimini

Timbro e firma medico

Figura 1. Modulo di prescrizione dell'esercizio fisico strutturato.

delle evidenze in letteratura le maggiori società scientifiche sono giunte ad elaborare ed aggiornare linee guida e raccomandazioni sulle modalità con cui indirizzare verso una corretta pratica dell'attività fisica, sia in assenza che in presenza di complicanze⁽⁵⁻⁷⁾.

Tuttavia è noto che il diabetologo nella sua quotidiana pratica assistenziale trova difficoltà ad integrare l'esercizio fisico nella terapia per la prevenzione e cura del diabete. È fondamentale ed auspicabile che dinanzi allo straordinario e crescente dilagare dell'obesità e all'aumentata incidenza del diabete mellito nella popolazione generale, ad iniziare dalle fasce d'età più giovane, i medici, ed in particolare i

diabetologi, diffondano con entusiasmo e convinzione ed utilizzino con competenza ed appropriatezza lo strumento *esercizio fisico*. In presenza di una adeguata motivazione da parte del medico, il messaggio potrebbe essere trasmesso con gli strumenti disponibili in maniera efficace e convincente ad almeno il 60-70% dei pazienti.

Nell'approccio prescrittivo è buona norma anche per l'esercizio-terapia, come per qualsiasi farmaco, un attento inquadramento globale del paziente da parte del team diabetologico, che preveda la valutazione medica del compenso glicometabolico e della presenza di complicanze micro e macrovascolari.

Ciò consente l'attuazione di strategie differenziate e personalizzate per tipo di diabete, età, fattori metabolici, complicanze, abitudini dei pazienti.

La prescrizione dell'attività fisica deve tener conto delle condizioni psicofisiche della persona che deve intraprendere l'attività. I criteri prescrittivi non possono prescindere da: età, peso, sedentarietà, abitudini, preferenze, accessibilità ai luoghi adeguati, tipo, frequenza, intensità e durata dell'esercizio fisico. I requisiti da prendere in considerazione sono: generali, metabolici e fisici; fra i primi bisogna, oltre all'età, tener conto del livello culturale, dell'ambiente, della famiglia. Fra quelli metabolici il tipo, la durata della malattia, la terapia dietetico-farmacologica, lo screening delle complicanze; e fra quelli fisici ci sono il BMI, lo sviluppo muscolo scheletrico, le condizioni fisiche e la mobilità articolare.

D'altro canto le persone devono essere messe in condizione di partecipare attivamente all'esercizio-terapia, consapevolmente e senza imposizioni. Diventa così necessario individuare le migliori strategie motivazionali atte a realizzare interventi educativi efficaci⁽⁸⁾.

In questo il ruolo del medico è essenziale per una corretta prescrizione dell'attività fisica al pari di una terapia farmacologica, ovvero al fine di somministrare al paziente un'attività motoria efficace e sicura.

Altrettanto importante è costruire un modello organizzativo per la prescrizione dell'attività fisica, che veda il coinvolgimento di tutti gli attori responsabili quali i MMG, i medici specialisti, gli operatori di scienze motorie, i medici dello sport in un lavoro di squadra; e poter sviluppare sul territorio una rete di strutture e occasioni per la somministrazione dell'attività fisica, strutture specificamente attrezzate e con una buona gestione complessiva, facilmente accessibili, e che assicurino una buona adesione al percorso proposto.

Il gruppo regionale AMD Campania "Diabete e attività fisica", attivo nel suo mandato di rafforzare i messaggi sulla promozione dell'attività fisica riconosciuta come valido strumento terapeutico e di prevenzione, impegnato in diverse iniziative per l'implementazione dei diversi livelli di attività fisica nella popolazione diabetica e a rischio, ha fra i propri obiettivi anche il riconoscimento del valore delle figure professionali responsabili del percorso di cura della persona con diabete e delle rispettive competenze, al fine di sviluppare ed ottimizzare una rete territoriale che possa vedere la collaborazione del medico diabetologo non solo con l'infermiere, il dietista, il nutrizionista ma anche con l'operatore di scienze motorie. In linea con i principi di cura della persona con diabete, l'esercizio-terapia deve essere somministrata secondo criteri di personalizzazione ed appropriata prescrizione che si basino su una corretta fenotipizzazione dei pazienti; giocano un ruolo imprescindibile le competenze e la formazione dei medici e dei trainers in grado di somministrare l'esercizio fisico in maniera efficace e dunque sicura, secondo programmi strutturati e supervisionati e adeguate tecniche di counseling educazionale.

Sulla scia di esperienze italiane volte all'attuazione di percorsi assistenziali e multidisciplinari di prescrizio-

ne dell'attività motoria come strumento di prevenzione e cura, il gruppo regionale AMD Campania Diabete e Attività fisica, ha mosso i primi passi nella messa in atto di un modello di prescrizione dell'attività fisica, che possa rispondere ai requisiti necessari per la valutazione della persona con diabete e consentire un'appropriata realizzazione di un percorso di attività motoria, supervisionata, regolare e sicura.

Affinché sia possibile innanzitutto migliorare la nostra competenza nella prescrizione dell'attività fisica è necessario conoscere i reali benefici dell'attività fisica a tutte le età, riconoscere e distinguere le diverse tipologie, saper valutare il paziente che intraprende tale percorso, conoscere i parametri da valutare, consigliare una adeguata alimentazione; in questa ottica entrano in campo tutte le expertises degli specialisti di un team di cura e d'altro canto l'esigenza di perfezionare la propria formazione in un settore non ancora ben riconosciuto e potenziato.

A questo scopo sulla base delle competenze di diabetologi esperti di attività fisica e con la collaborazione degli operatori di scienze motorie è stato possibile impostare un modello prescrittivo (Figura 1) che indichi le possibili tracce da seguire per una corretta prescrizione dell'attività motoria, tenendo conto di tutte le variabili ed i fattori determinanti per la scelta terapeutica migliore in relazione agli obiettivi di cura e/o prevenzione.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Nunan D, Mahtani KR, Roberts N, Heneghan C. Physical activity for the prevention and treatment of major chronic disease: an overview of systematic reviews. *Systematic reviews* 2:56, 2013.
2. Toumlehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-50, 2001.
3. Boulè NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of controlled clinical trial. *JAMA* 286:1218-227, 2001.
4. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:357-369, 2007.
5. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of SportsMedicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 33:e147-e167, 2010.
6. Standard Italiani SID-AMD per la cura del Diabete Mellito, 2014.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140-149, 2015.
8. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 26:404-408, 2003.

21° Congresso Regionale AMD-SID Lombardia

2-3 ottobre 2015

Comunicazioni orali

Il glucosio oscillante induce una *up-regulation* del miR-185, inibendo un'efficiente risposta antiossidante nelle cellule endoteliali

L. La Sala^{1,2}, A. Uccellatore^{1,3}, S. Lupini^{1,3}, M. Rondinelli¹, A. Ceriello^{1,2}, S. Genovese¹

¹IRCCS Multimedia, Sesto San Giovanni (MI), Italia; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spagna; ³Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Razionale. La distruzione dei meccanismi di difesa intracellulari dovuti a uno sbilanciamento dello stato ossidativo, che compromette la capacità antiossidante delle cellule, contribuisce alla patogenesi delle complicanze del diabete. Le risposte antiossidanti contro il danno generato dall'alto glucosio sono finemente regolate da un complesso sistema di detossificazione, nel quale intervengono attivamente gli enzimi "scavengers" come il superossido dismutasi 1 e 2 (Cu/Mn-SOD), la catalasi (CAT) e la glutazione perossidasi-1 (GPx-1). Sebbene sia noto che il glucosio oscillante induca effetti più deleteri dell'alto glucosio sulla funzione endoteliale, il meccanismo con il quale esso esercita i suoi effetti dannosi non è stato completamente chiarito, ma è riconosciuto il ruolo dello stress ossidativo. Lo scopo di questo studio era 1) determinare se il glucosio oscillante modula in maniera differente, rispetto all'alto glucosio, la risposta antiossidante e 2) chiarire i potenziali meccanismi regolatori esercitati dai micro-RNA.

Risultati. Nelle HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) l'alto glucosio cronico e il glucosio oscillante generano stress ossidativo e una risposta antiossidante sbilanciata. Abbiamo dimostrato un ruolo critico del miR-185 – che viene indotto dal solo glucosio oscillante – nella disregolazione endogena di GPx-1. Inoltre, le predizioni computazionali hanno confermato che miR-185 ha come target il 3'-UTR di GPx-1. Mediante il knockdown del miR-185 è stata osservata una significativa up-regolazione dei livelli proteici di GPx-1 durante le oscillazioni del glucosio.

Conclusioni. Le oscillazioni del glucosio determinano un effetto più deleterio sull'endotelio rispetto all'alto glucosio, probabilmente a causa della risposta sbilanciata di GPx-1 indotta da miR-185, nella detossificazione del perossido di idrogeno, che determina la propagazione del danno ossidativo.

Microbede: cross-talk tra flora intestinale luminale e mucosale nell'obesità e nel diabete mellito

S.G. Garbossa, A. Benetti, F. Borgo, E. Borghi, V. Truglia, P. Viaggi, E. Morandi, Y. Presezzi, G. Morace, A.E. Pontiroli

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Polo Universitario Ospedale San Paolo

La composizione del microbiota intestinale è associata a diverse manifestazioni della sindrome metabolica. In tutto il mondo vi è un crescente interesse in questo ambito: ci sono evidenze che soggetti diversi abbiano un microbiota diverso e sta emergendo l'idea che si possano indurre cambiamenti metabolici modificandone la composizione. Abbiamo studiato la composizione del microbiota intestinale ed in particolare i batteri transianti (da campioni fecali) e residenti (da brushing endoscopico) in 10 pazienti: 4 normopeso, 4 obesi e 2 obesi con diabete di tipo 2. Abbiamo estratto il DNA ed effettuato un'analisi del 16S rRNA mediante DGGE ed amplificazione con real time PCR su specie batteriche selezionate. È emersa una differente distribuzione delle popolazioni batteriche luminali tra obesi e normopeso. Inoltre, la popolazione batterica mucosale è andata a costituire un terzo gruppo, con caratteristiche meno distinte. I pazienti obesi diabetici hanno dimostrato di avere un microbiota più eterogeneo. Abbiamo trovato differenze tra campioni fecali e campioni da brushing: una maggiore rappresentazione di Roseburia e Bacteroidetes nei primi e di Akkermansia muciniphyla nei secondi. Soggetti normali hanno mostrato maggiore quantità di Akkermansia muciniphyla e Roseburia, mentre gli obesi di Bacteroidetes. In quest'ultimo gruppo abbiamo anche trovato una diminuzione di A. muciniphyla, un batterio muco-degradante, e di Roseburia spp, coinvolta nella funzione dell'epitelio gastrointestinale. Questi dati preliminari sembrano confermare la presenza di una differenza nel microbiota intestinale in pazienti magri, obesi e diabetici, con alterazione di batteri specifici coinvolti nella cascata infiammatoria e nella funzione di barriera intestinale: una migliore comprensione di questi meccanismi potrebbe aprire nuove prospettive per il trattamento della sindrome metabolica e delle sue manifestazioni.

Velocità di progressione del danno renale e insulino-resistenza in diabetici di tipo 2 con microalbuminuria persistente: risultati di uno studio di coorte prospettico di 4 anni

A.R. Dodesini, A. Corsi, C. Scaranna, G. Lepore, R. Trevisan

U.S.C. Malattie Endocrine e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Nei diabetici di tipo 2 (DM2) con microalbuminuria (MA) ci sono pochi dati sulla progressione del danno renale e sui fattori che la influenzano.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare prospetticamente per 4 anni in un'ampia coorte di DM2 con MA, trattati in modo intensivo in modo tale da ottenere un buon controllo glicemico, lipidico e pressorio, la velocità di perdita del GFR (Delta GFR) e i fattori clinico-metabolici ad essa correlati.

Sono stati reclutati consecutivamente nel nostro ambulatorio 93 DM2 con MA. Il GFR è stato valutato accuratamente mediante ioexolo e.v. ogni anno. La MA, la pressione arteriosa nelle 24 ore e i dati di laboratorio sono stati misurati periodicamente nei 4 anni di follow-up. Al reclutamento e alla fine dello studio, il grado di insulino-resistenza (IR) è stato determinato mediante clamp euglicemico-iperinsulinemico. Il Delta GFR è stato determinato mediante analisi di regressione lineare di tutti i dati di GFR ottenuti.

I dati sono presentati come medie \pm ES. I 93 pazienti reclutati (età 59 ± 1 anni, durata di malattia 8 ± 1 anni, A1c $7.2 \pm 0.2\%$, peso 88 ± 2 Kg, CV 106 ± 2 cm) hanno dimostrato un Delta GFR pari a -2.4 ± 0.3 ml/min/1.73 m². MA è rimasta stabile (mediana con IQR: basale 56 [33-94] vs 52 [25-129] μ g/min al termine del follow-up). A1c, pressione arteriosa, peso e CV sono rimasti stabili nei 4 anni. Solo il colesterolo totale si è significativamente ridotto da 189 ± 40 a 166 ± 34 mg/dl. L'IR è rimasta stabile (al basale 4.23 ± 0.22 vs 4.29 ± 0.23 mg/kg/min al 4° anno). Per valutare i fattori di rischio di progressione i DM2 sono stati divisi in 2 gruppi ("Fast progressors" vs "Slow progressors") in base alla mediana del Delta GFR. I "Fast progressors" (Delta GFR -5.3 ± 0.5 ml/min/1.73 m²) mostravano un significativo aumento della MA alla fine del follow-up (da 63 [35-115] a 103 [22-190] vs 42 [23-83] a 44 [21-97] μ g/min; $p < 0.05$) ed erano più insulino resistenti (3.9 ± 0.3 vs 4.6 ± 0.3 mg/kg/min; $p < 0.05$) rispetto agli "Slow progressors" (Delta GFR -0.34 ± 0.4 ml/min/1.73 m²). Controllo glicemico, lipidico, pressorio e peso erano simili tra i due gruppi.

I DM2 con MA trattati per 4 anni in modo intensivo dimostrano una modesta progressione del danno renale e la microalbuminuria rimane stabile. Il grado di insulino-resistenza è l'unico fattore che si associa ad un maggiore velocità di progressione del danno renale.

Controllo metabolico ed outcome perinatale nel diabete pregestazionale di tipo 1 trattato con CSII o SAP

B. Pintaudi, E. Mion, D. Corica, G. Oggioni, R. Giro, F. Bertuzzi, M. Bonomo

Centro Interdisciplinare Diabete e Gravidanza, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Premessa. La persistenza di outcomes non ottimali nelle gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale ha portato negli ultimi anni ad una crescente diffusione dei microinfusori di insulina (CSII). I risultati pubblicati non hanno tuttavia dimostrato un effettivo vantaggio della CSII sul controllo materno e sull'esito della gravidanza. I sistemi integrati infusore/sensore (SAP) potrebbero aprire nuove prospettive, consentendo maggiore aggressività terapeutica rispetto alla CSII classica. Scopo dello studio è stato valutare retrospettivamente i risultati delle gravidanze di donne con DMT1 ultimamente seguite con CSII o SAP presso il nostro Centro.

Metodi. Nel periodo 2010-2014 abbiamo seguito 143 gravidanze con DMT1; di queste 37 con CSII (età 34.4 ± 4.1 anni, BMI 24.6 ± 4.8) e 15 con SAP (età 34.4 ± 4.0 anni, BMI 21.1 ± 2.5). In tutti i casi è stato applicato lo stesso protocollo di controlli ostetrici e diabetologici, mantenendo gli stessi target glicemici (< 90 mg/dl a digiuno, < 130 mg/dl 1-h post-prandiale). Per le pazienti in SAP l'indicazione era ad un uso continuativo del sensore; non erano forniti algoritmi strutturati; i tracciati di monitoraggio venivano discussi alle visite di controllo, con conseguente adeguamento della terapia.

Risultati. Il controllo glicemico nel corso della gestazione è risultato simile nei due gruppi (HbA1c 3° trimestre CSII $6.4 \pm 0.7\%$ vs. SAP $6.5 \pm 0.7\%$). L'outcome materno-fetale è risultato non significativamente diverso nei due gruppi (per tasso di macrosomia e di LGA). Non sono state rilevate correlazioni statisticamente significative tra sistema utilizzato e parametri clinici ed antropometrici della madre. Le analisi di regressione lineare eseguite non hanno mostrato alcuna associazione tra sistema utilizzato e variazione dei livelli di HbA1c, grado di incremento ponderale materno e peso neonatale.

Conclusioni. Confermando quanto finora emerso in letteratura, un uso sostanzialmente "professional" del monitoraggio del glucosio RT nelle gravidanze complicate da DMT1 non porta risultati migliori della CSII "semplice", non consentendo di ottimizzare compenso glicemico ed esito perinatale. Una valutazione corretta di questa opzione terapeutica richiede studi controllati su casistiche maggiori ed un uso RT effettivamente "patient-oriented".

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche nel diabete mellito di tipo 1: analisi multicentrica

A. Valderrama-Vasquez¹, V. Usulli¹, F. D'Addio^{1,2}, A. Maestroni¹, M. Ben Nasr², E. Franek^{3,4}, D. Zhu⁵, L. Li⁵, G. Ning⁶, E. Snarski⁷, P. Fiorina^{1,2}

¹Medicina Trapianti, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; ²Nephrology Division, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ³Department of Internal Diseases, Diabetology and Endocrinology, Central Hospital, Ministry of Interior Affairs and Administration and ⁴Department of Endocrinology, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland; ⁵Division of Endocrinology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China; ⁶Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China; ⁷Department of Hematology, Oncology and Internal Diseases, Medical University of Warsaw.

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è una delle più importanti malattie autoimmuni che colpiscono bambini e adolescenti di tutto il mondo. A oggi, le diverse strategie immunoterapeutiche testate in clinica hanno raggiunto l'insulino-indipendenza in meno del 5% dei soggetti trattati. Di recente, è stata testata, in individui affetti da diabete di tipo 1 ad insorgenza precoce, una terapia basata sull'utilizzo delle cellule staminali ematopoietiche (HSCs). Lo scopo di questo studio è stato di determinare gli effetti del trapianto autologo di HSCs in sessantacinque soggetti con diabete di tipo 1 di insorgenza precoce, arruolati in due Centri cinesi e in un Centro polacco, raggruppati e seguiti per 48 mesi. Il 59% dei soggetti diabetici ha raggiunto l'insulino-indipendenza nei primi 6 mesi dal trattamento, che consisteva nella terapia immunosoppressiva di condizionamento standard (ATG e Ciclofosfamide) e in un'infusione singola di HSCs autologhe. Il 32% dei soggetti ha conservato l'insulino-indipendenza fino all'ultimo timepoint del rispettivo follow-up. Tutti i soggetti trattati hanno mostrato una riduzione dei livelli di emoglobina glicata, e un aumento di quelli di C-peptide rispetto a quanto riscontrato prima dell'inizio del trattamento. Nonostante il recupero completo della risposta immunitaria (conta leucocitaria) dopo il trattamento, il 52% dei soggetti ha sviluppato eventi avversi. In conclusione il nostro studio indica che: (i) è possibile controllare il diabete di tipo 1 attraverso una strategia che include il trapianto autologo di HSCs e l'immunosoppressione; (ii) il trapianto autologo di HSCs rappresenta un trattamento efficace solo per alcuni soggetti affetti da diabete di tipo 1; e (iii) sono necessarie opzioni terapeutiche più sicure basate sull'utilizzo di HSCs per effettuare una terapia su più larga scala.

Transizione del giovane affetto da diabete mellito tipo 1 dalla pediatria all'ambulatorio dell'adulto: prime riflessioni di un nuovo percorso congiunto

B. Agosti¹, E. Zarra¹, S. Bonfadini¹, E. Prandi², B. Felappi², A. Plebani², U. Valentini¹

¹U.O. Diabetologia, Spedali Civili di Brescia; ²Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia

Premessa. La transizione del giovane con diabete mellito tipo 1 da un Centro di diabetologia pediatrica ad una struttura dell'adulto è da sempre uno fra i temi più dibattuti e delicati da affrontare. Nonostante la massima collaborazione tra i team, numerose rimangono le difficoltà nella gestione dei pazienti con un numero elevato di drop-out. Dal gennaio 2006 al dicembre 2013, 83 giovani affetti da diabete mellito tipo 1 hanno effettuato la transizione presso l'ambulatorio degli adulti. Il 22% dei pazienti si è perso al follow-up e, dai nostri dati, risulta non aver avuto una continuità nel team di cura. È nata la necessità di creare un nuovo percorso ambulatoriale congiunto e strutturato con il pediatra in modo da accompagnare "dolcemente" la persona con diabete al passaggio definitivo.

Scopo. Valutare che il numero delle visite con lo stesso team di cura durante l'anno di osservazione fosse non inferiore a 3 (ogni 4 mesi).

Casistica e metodi. Dal 1° gennaio 2014 sono stati inviati all'ambulatorio congiunto 19 pz con diabete tipo 1 (11/8 M/F, età media 18.3±0.7. aa); 16 pz erano in terapia multi-iniettiva (MDI), mentre 3 in terapia con microinfusore (CSII). La glicata media era di 8.4%±0.35. I dati sono stati ricavati dalla cartella clinica informatizzata di uso routinario presso la nostra divisione.

Risultati. 18 pz (95%) hanno effettuato le visite mediche programmate, mantenendo la frequenza stabilita di una visita ogni 4 mesi. 8 pz hanno iniziato un percorso individuale con la dietista, 2 hanno effettuato solo un primo incontro e 7 pz hanno partecipato agli incontri di gruppo tenuti dalla dietista. Solo 2 pz, in occasione del primo incontro congiunto, hanno eseguito una educazione/verifica infermieristica; nessuno ha avuto un colloquio conoscitivo con la psicologa.

Conclusioni. I nostri dati sottolineano come, durante il primo anno, un team di cura formato dallo stesso pediatra che ha seguito il ragazzo e lo stesso diabetologo che lo seguirà nel suo percorso futuro, rappresenti un punto chiave nel percorso di assunzione di competenze e responsabilità da parte del giovane adulto. È necessaria una rivalutazione del percorso di gruppo con la dietista, evidenziando le eventuali criticità. Da una nostra prima valutazione risulta scarsa o nulla l'aderenza all'educazione infermieristica e ad un primo contatto con la psicologa del team.

Poster

Topic: Fisiopatologia

Microbioma e profilo infiammatorio intestinale nel diabete mellito tipo 1: uno studio in biopsie duodenali nell'uomo

A.M. Bolla¹, S. Pellegrini¹, V. Sordi¹, D. Saita², A. Mariani³, G. Barera⁴, C. Doglioni⁵, F. Canducci², P.A. Testoni³, E. Bosi¹, L. Piemonti¹

¹Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele, Milano; ²Servizio di Medicina di Laboratorio – Microbiologia, IRCCS San Raffaele, Milano; ³U.O. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, IRCCS San Raffaele, Milano; ⁴U.O. Pediatria e Neonatologia, IRCCS San Raffaele, Milano; ⁵Unità di Anatomia e Istologia Patologica, IRCCS San Raffaele, Milano

L'alterazione di permeabilità intestinale, microbioma e immunità mucosale e la loro complessa interazione potrebbero avere un ruolo nel diabete mellito tipo 1 (DMT1). Questo studio ha l'obiettivo di valutare il microbioma e il profilo infiammatorio intestinale in biopsie della mucosa duodenale di pazienti con DMT1, confrontati con controlli sani (CTR) e con pazienti affetti da celiachia (MC) come controllo di malattia infiammatoria.

74 pazienti sono stati sottoposti a EGDS con biopsia del duodeno distale; 8 pazienti sono stati esclusi per comorbidità. L'RNA è stato estratto, 48/66 campioni sono risultati di alta qualità (15 con DMT1, 15 con MC, 11 CTR, 7 con DMT1 + MC) e sono stati analizzati per la composizione del microbioma con emulsion-PCR e ultra-deep pyrosequencing e per l'espressione genica in Taqman Low Density Array di 90 geni coinvolti nell'infiammazione. Alcuni marcatori infiammatori sono stati confermati mediante analisi immunostochimica su tessuto conservato in formalina.

Il microbioma dei pazienti con DMT1 è risultato diverso dagli altri gruppi, infatti abbiamo osservato, a livello di phyla, un aumento significativo dei Firmicutes e una riduzione dei Proteobacteria e, a livello di classi, un incremento di Bacilli e una riduzione di Clostridi. Anche il profilo di espressione genica è risultato differente nei 4 gruppi. In particolare, nei pazienti con DMT1 abbiamo osservato maggiore espressione di alcuni geni (CCL13, CCR2, IL4R, PTGS2, TLR4, VEGFA, CD68, PTX3, TNF α) rispetto ai CTR (Mann Whitney test, $p < 0.05$); di questi, CD68, VEGFA, PTX3 e TNF α sono risultati significativamente meno espressi nei pazienti con MC rispetto ai CTR. L'analisi immunostochimica infine ha confermato che nei diabetici le cellule positive per PTX3 e TNF α sono più rappresentate rispetto agli altri gruppi, e si localizzano rispettivamente nelle cellule epiteliali endocrine e all'apice dei villi. L'espressione dei marcatori infiammatori nel DMT1 non ha mostrato una correlazione diretta con le alterazioni del microbioma osservate.

I risultati ottenuti in questo studio mostrano che la mucosa duodenale di pazienti con DMT1 presenta delle specificità in termini sia di composizione del microbioma che di profilo infiammatorio. I meccanismi alla base di queste peculiarità sono di cruciale importanza per la comprensione dell'eziopatogenesi del DMT1 e per eventuali future terapie mirate all'intestino.

Valutazione della variabilità glicemica in pazienti sportivi e sedentari affetti da diabete mellito tipo 1

A. Girelli¹, A. Assanelli¹, B. Agosti¹, S. Bonfadini¹, L. Rocca¹, A. Rocca², P. Ruggeri³, E. Zarra¹, U. Valentini¹

¹U.O. di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia; ²Centro diabetologico, Azienda Istituto Ospitalieri di Cremona; ³S.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche, P.O. Bassini, Cinisello Balsamo, A.O. ICP Milano

Nel DMT1 l'esercizio fisico potrebbe determinare una compromissione della stabilità glicemica.

Scopo dello studio. Obiettivo di questo studio pilota è stato valutare la variabilità glicemica in pazienti con DMT1 che svolgono regolarmente attività fisica intensa di endurance, confrontati con sedentari.

Materiali e metodi. In 10 maschi affetti da DMT1 in terapia con sistema integrato da più di 6 mesi, 5 atleti e 5 sedentari, in buon controllo glicemico [HbA1c media delle ultime 3 rilevazioni 7,10 (6,60-7,53)% negli sportivi e 7,60 (6,50-8,43)% nei sedentari], privi di altri fattori di rischio, è stata studiata la variabilità glicemica nei 2 mesi precedenti all'esecuzione di una valutazione funzionale cardio-polmonare attraverso la valutazione di media, mediana, DS, J Index, MAGE, CONGA, LBG1, HBGI. Sono stati inoltre stimati l'esercizio fisico normalmente svolto e la qualità di vita attraverso questionari specifici (MOSPA e ADDQL) e monitorato l'esercizio nella settimana successiva il test attraverso l'uso di un accelerometro verticale.

Risultati. L'attività fisica stimata, i risultati del test cardio-polmonare e l'attività fisica rilevata mediante accelerometro erano significativamente diversi tra sportivi e sedentari ($p = 0,009$) e vi era una correlazione negativa tra il dispendio stimato dal MOSPA e HbA1c media ($p = 0,06$). Il controllo glicemico (media, mediana, DS) e gli indici calcolati relativi ai

2 mesi, al giorno del test da sforzo e alla settimana di monitoraggio dell'attività fisica, mostrano andamenti simili. Il LBGI è risultato statisticamente più alto negli sportivi ($p = 0,016$) anche se nessun paziente ha riportato episodi di ipoglicemia severa. L'ADDQoL evidenzia una differenza statisticamente significativa tra sportivi e sedentari ($p = 0,009$).

Conclusioni. Benché questo studio pilota non abbia dimensioni tali da generare correlazioni statisticamente significative, nei pazienti studiati la pratica sportiva intensa non peggiora il controllo glicemico medio e determina un effetto sulla variabilità glicemica complessivamente modesto che si evidenzia solo in un aumento del rischio ipoglicemico ma non in termini di ipoglicemie severe. Questi dati preliminari aprono numerose ipotesi di ricerca clinica al fine di esplorare la relazione tra sport "realmente praticato" e variabilità glicemica nel DMT1.

Valutazione multidimensionale di un campione di pazienti anziani diabetici

V. Magri, E. Carrai, S. Di Lembo, P. Ruggeri

U.O. Centro Diabetologico Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona

Premessa. Negli ultimi 10 anni c'è stato un progressivo incremento della prevalenza della malattia diabetica nella popolazione di età superiore ai 65 anni, in particolare nelle fasce di età più avanzate.

L'approccio clinico alla malattia, e alle complicanze croniche, è reso complesso dall'elevata eterogeneità dei pazienti anziani con diabete.

Scopo dello studio. Indagare lo stato funzionale attraverso la valutazione delle abilità quotidiane, del grado di autonomia, delle comorbidità, dei livelli cognitivi e nutrizionali in un campione di pazienti diabetici con età ≥ 65 anni afferenti al Centro Diabetologico.

Metodi e pazienti. Sono stati somministrati 5 questionari multidimensionali: MNA, MMSE, ADL, IADL e CIRS volti rispettivamente ad esaminare: lo stato nutrizionale, la presenza di deficit cognitivi, autonomia nelle attività quotidiane, dipendenza nelle attività strumentali della vita quotidiana, la presenza di comorbidità.

Il campione era costituito da 205 pazienti di 80 donne e 125 uomini con età media $74,7$ anni $\pm 6,5$ (minimo 65 e massimo 90 anni), durata media di malattia $11,4 \pm 8,8$ anni. L'8,3% era in terapia combinata, il 10,7% in terapia insulinica, il 16,10% in terapia con solo dieta e il 64,9% in terapia ipoglicemizante.

Presentava BMI medio $27,9 \pm 4,7$ kg/m², HbA1c media di $7,6 \pm 4,9$ %, circonferenza vita media $103,2$ cm $\pm 17,5$ colesterolo totale $168,4 \pm 37$ mg/dl, colesterolo HDL $49,8 \pm 11,5$ mg/dl, colesterolo LDL $99,2 \pm 67,3$ mg/dl e trigliceridi $130 \pm 71,9$ mg/dl, pressione $130/78$ mmHg $\pm 13/7$.

Risultati. Gli esiti dei nostri questionari multidimensionali sono correlati significativamente con la durata di malattia, lo stato nutrizionale, il compenso glicemico, i ricoveri e le complicanze cardiache, cerebrali, neuropatiche e l'ipertensione.

	%	Età (anni)			Tipo terapia				HbA1c				Durata malattia (anni)		
		65-74 anni	75-80 anni	≥ 80 anni	Insulina	Ipoglicemizanti	Solo dieta	Terapia combinata	< 7%	7-8%	8-9%	> 9%	< 5 anni	5-10 anni	> 10 anni
ADL %	Autosufficiente	50,78	21,76	27,46	3,11	68,39	18,65	9,84	47,67	30,57	13,99	7,77	27,98	26,42	45,60
	Insuf. moderata	28,57	57,14	14,29	28,57	71,43	0,00	0,00	0,00	71,43	28,57	0,00	28,57	28,57	42,86
	Insuf. grave	20,00	40,00	40,00	0,00	100,00	0,00	0,00	60,00	20,00	20,00	0,00	40,00	20,00	40,00
IADL %	Autosuf.	51,05	22,63	26,32	10,00	64,74	16,32	8,95	49,47	30,53	13,16	6,84	31,05	16,32	52,63
	Insuf. moderata	28,57	35,71	35,71	21,43	57,14	21,43	0,00	42,86	21,43	14,29	21,43	42,86	14,29	42,86
	Insuf. grave	0,00	0,00	100,00	0,00	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
MNA %	Buon compenso	49,71	28,90	21,39	10,40	62,43	19,08	8,09	49,71	31,21	13,29	5,78	31,79	15,61	52,60
	Rischio malnutrizione	53,33	20,00	26,67	10,00	76,67	3,33	10,00	46,67	23,33	16,67	13,33	6,67	20,00	73,33
	Malnutrito	0,00	100,00	0,00	50,00	50,00	0,00	0,00	0,00	50,00	50,00	0,00	50,00	50,00	0,00
MMSE %	No deterioramento	63,89	20,83	15,28	11,11	55,56	22,22	11,11	58,33	26,39	11,11	4,17	34,72	15,28	50,00
	Deter. lieve	41,58	31,68	26,73	6,93	71,29	13,86	7,92	46,53	32,67	10,89	9,90	31,68	16,83	51,49
	Deter. moderato	22,73	36,36	40,91	18,18	59,09	13,64	9,09	27,27	36,36	31,82	4,55	18,18	22,73	59,09
	Deter. grave	30,00	40,00	30,00	10,00	40,00	50,00	0,00	40,00	20,00	30,00	10,00	40,00	0,00	60,00
CIRS %	No comorbidità	50,53	26,32	23,16	10,53	60,00	18,95	10,53	48,42	24,21	18,95	8,42	26,32	13,68	60,00
	1-2 comorbidità	46,05	21,05	32,89	9,21	67,11	15,79	7,89	50,00	32,89	6,58	10,53	34,21	19,74	46,05
	> 2 comorbidità	55,88	20,59	23,53	14,71	70,59	11,76	2,94	50,00	35,29	14,71	0,00	41,18	17,65	41,18

Conclusione. Il diabete nell'anziano influisce negativamente sulle capacità fisiche e cognitive, sulle attività di vita quotidiana (BADL) e su quelle estese (IADL), e sul test di screening cognitivo (MMSE).

È sicuramente importante valutare lo stato funzionale del paziente considerando l'eterogeneità della popolazione anziana con diabete e la necessità di avere un differente atteggiamento clinico, sia per quanto riguarda la terapia, che il follow up delle complicanze.

La relazione tra ipovitaminosi D e sindrome metabolica in una popolazione adulta con obesità viscerale

E. Piantanida¹, D. Gallo¹, G. Veronesi¹, E.L.M. Dozio², A. Lai¹, L. Sassi¹, M.L. Tanda¹, M. Ferrario¹, L. Bartalena¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università dell'Insubria, Varese; ²Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Morfologiche, Università dell'Insubria, Varese

Accanto ai noti effetti scheletrici, la vitamina D (vit-D) è implicata in numerosi meccanismi che influenzano il rischio cardio-vascolare e la suscettibilità alle infezioni, ad alcune malattie autoimmuni, oncologiche, reumatologiche e neurodegenerative. Scopo dello studio è valutare la relazione tra l'obesità (OBES), la sindrome metabolica (MET-S) e i livelli sierici di calcifediolo [25(OH)D]. Abbiamo arruolato consecutivamente 157 pazienti con obesità viscerale (120 donne; età media 51±14 anni) e valutato parametri antropometrici (BMI e circonferenza addominale), pressione arteriosa (PA) ed esami di laboratorio ([25(OH)D], calcemia, PTH, profilo glicemico e lipidico). Il deficit grave di vit-D (I) è stato definito per valori di [25(OH)D] <10 ng/ml, il deficit (II) se <20 ng/ml, l'insufficienza (III) se <30 ng/ml e la sufficienza (IV) per livelli ≥30 ng/ml. La MET-s è stata definita in accordo con i criteri proposti da IDF-AHA/NHLBI. I sottogruppi di vit-D erano omogenei per età, sesso, attività fisica e abitudine tabagica. È emersa una relazione negativa tra BMI e [25(OH)D] (p=0.001) e tra circonferenza addominale e [25(OH)D] (p=0.047). I valori medi della glicemia a digiuno e la prevalenza di diabete mellito (DM2) e di insulinoresistenza erano significativamente superiori nei gruppi I e II vs III. I livelli medi della [25(OH)D] erano inferiori nei pazienti con MET-s (p=0.03). Il numero di parametri della MET-s era maggiore in presenza di livelli di [25(OH)D] <20 vs ≥20 ng/ml, con una forte correlazione con ipertensione arteriosa (p=0.02) e iperglicemia (p=0.0003). L'analisi dell'OR ha confermato un rischio aumentato di MET-s, ipertensione e iperglicemia per valori di [25(OH)D] <20 vs ≥20 ng/ml. Nei pazienti con obesità viscerale, la stretta associazione tra vit-D e MET-s, in particolare con il profilo glicemico, suggerisce che la carenza di vit-D potrebbe contribuire allo sviluppo della MET-s.

Poster

Topic: Clinica

Il counting dei CHO applicato a pazienti con diabete tipo 2 insulino trattati. Follow up a 3 anni

E. Carrai, V. Magri, S. Di Lembo, P. Ruggeri

U.O. Centro Diabetologico, Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona

Premessa. L'educazione alimentare rappresenta un elemento basilare nella terapia del diabete tipo 2 insulino trattato.

La tecnica del counting dei CHO può essere applicata a pazienti diabetici tipo 2 insulino trattati che siano motivati nell'apprendimento della metodica e interessati a praticarla. Attualmente questa pratica è poco diffusa su questa tipologia di pazienti.

Scopo dello studio. Valutare gli effetti di un programma di counting dei CHO su un campione di pazienti diabetici tipo 2 monitorando emoglobina glicata (HbA1c), BMI (body mass index) e unità insulina giornaliera al termine del percorso e rispettivamente dopo 3, 6 mesi e dopo 1 e 3 anni dal termine del percorso.

Metodi e pazienti. Nel 2011 sono stati arruolati, terminando il percorso del counting dei CHO, 55 pz ambulatoriali con diabete tipo 2, in terapia con basal bolus, di cui 44 uomini e 11 donne, età media 65,5 anni (range 47-75), durata media di malattia 17,7 anni.

Il campione presentava un BMI medio all'ingresso di 26,3 kg/m² e una HbA1c media di 8,1%.

Nell'arco di 3 mesi tutti i pazienti hanno effettuato 6 colloqui individuali e 2 incontri educativi di gruppo con la Dietista, seguendo un percorso strutturato, lavorando con diari alimentari e sussidi vari. Hanno così appreso la tecnica del conteggio dei carboidrati. Al termine del percorso i pazienti mantenevano i controlli ambulatoriali ogni 4 mesi per la valutazione del compenso metabolico e in occasione venivano valutati anche i diari alimentari verificando i rapporti i/cho e il fattore di sensibilità.

Risultati. I risultati, dopo l'intervento educativo, mostrano una riduzione statisticamente significativa dell'emoglobina glicata (8,1 ±1,1 vs 7,2±0,8, p < 0,000000001). Tale differenza rimane significativa dopo 3 mesi dal

termine ($8,1\pm 1,1$ vs $7,2\pm 0,7$, $p < 0,000000001$), dopo 6 mesi ($8,1\pm 1,1$ vs $7,3\pm 0,7$, $p < 0,0000001$) e anche dopo 1 anno ($8,1\pm 1,1$ vs $7,4\pm 0,7$, $p < 0,00000013$) e 3 anni dal termine del percorso ($8,1\pm 1,1$ vs $7,4\pm 0,7$, $p < 0,00000017$).

È stata rilevata differenza statisticamente significativa nella riduzione di BMI al termine del percorso.

È stata rilevata invece una differenza significativa nell'incremento del BMI dopo 1 anno ($26,4\pm 3,7$ vs $26,9\pm 3,9$, $p < 0,0018$) e 3 anni dal termine del percorso ($26,4\pm 3,7$ vs $26,9\pm 4,0$, $p < 0,03$).

È emersa infine una riduzione statisticamente significativa delle unità di insulina medie giornaliere utilizzate ($46,5\pm 21,6$ vs $42,8\pm 21,7$, $p < 0,0002$). Tale differenza rimane significativa anche dopo 1 anno ($46,5\pm 21,6$ vs $41,1\pm 20,3$, $p < 0,0004$) e dopo 3 anni dal termine del percorso ($46,5\pm 21,7$ vs $41,4\pm 21,5$, $p < 0,0003$).

Conclusione. Nei pazienti diabetici di tipo 2 la tecnica del counting dei carboidrati permette un miglioramento dei parametri metabolici con riduzione dell'emoglobina glicata ed una riduzione delle unità di insulina medie utilizzate.

Dopo il miglioramento iniziale dei parametri metabolici non si è registrato un ulteriore miglioramento della glicata dopo 1 e 3 anni.

Potrebbe essere necessario effettuare un nuovo percorso strutturato di consolidamento qualora il grado di compenso non sia ottimale.

Insulin Autoimmune Syndrome: 2 casi molto diversi

A. Corsi, S. Cassibba, C. Scaranna, A.R. Dodesini, G. Lepore, R. Trevisan

USC Malattie Endocrine e Diabetologia, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'ipoglicemia autoimmune è una causa rara di ipoglicemia nella popolazione non asiatica. Riportiamo caratteristiche cliniche, biochimiche ed esiti clinici di due pazienti caucasici.

Caso 1. Uomo di 50 anni, ricoverato per coma ipoglicemico, iperinsulinemia (80 mcU/ml) e C-peptide elevato (15 ng/ml). Anche se le indagini (RM, PET, ecografia endoscopica) erano negative, la risposta positiva al diazossido ($50 \text{ mg} \times 3/\text{die}$) poteva suggerire la presenza di un microinsulinoma (nesidioblastosi?). Il titolo elevato di anticorpi anti-insulina (AIAA= 70 UA, $\text{vn} < 5$) ed il trattamento prolungato con acido alfa-lipoico (per discopatia L4-L5) hanno suggerito la diagnosi di S. da anticorpi anti-insulina. Dopo 2 mesi di sospensione di ac. alfa-lipoico (e diazossido), il paziente mostrava riduzione dell'insulinemia e del titolo AIAA con scomparsa delle ipoglicemie.

Caso 2. Donna di 66 anni, ricoverata per coma ipoglicemico, insulinemia a digiuno ($>1500 \text{ mcU/ml}$) e C-peptide (27 ng/ml) elevati. Nel sospetto di insulinoma, veniva trattata con diazossido senza successo. Il monitoraggio CGM confermava le ipoglicemie, soprattutto notturne, con picchi iperglicemici post pasto. Veniva esclusa la presenza di un insulinoma mediante TC, ecoendoscopia, PET con ^{68}Ga -DOTATOC. La presenza di AIAA elevati ($> 660 \text{ UA}$) e la tipizzazione HLADRB*0403 hanno condotto alla diagnosi di ipoglicemia autoimmune. Iniziata terapia con prednisone (50 mg/die) ed acarbose con rapida scomparsa delle ipoglicemie; a 3 mesi i valori di insulinemia e di AIAA rimanevano tuttavia elevati ma il prednisone veniva ridotto a 12.5 mg/die senza ricomparsa di ipoglicemie.

Conclusione. Le forme di ipoglicemia autoimmune non sono comuni ma andrebbero considerate in tutti i casi di insulina elevata non soppressa (e C-peptide elevato ma inadeguato rispetto all'insulina) e concomitante presenza di AIAA. Un'accurata anamnesi clinico-farmacologica e la presenza di HDA-DRB1*0403 o HDA-DRB1*0406 costituiscono un valido supporto alla diagnosi.

Efficacia del counting dei carboidrati sul compenso glicometabolico e sul miglioramento dello stile alimentare in soggetti affetti da diabete mellito tipo 1

M. Smiraglia, V. Grancini, M.E. Lunati, E. Palmieri, V. Resi, E. Orsi

UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano

Introduzione. Il counting dei carboidrati (cho-counting) rappresenta l'approccio nutrizionale più efficace nel DM1 nell'ottimizzare al meglio la terapia insulinica sulla base dell'intake dei cho. Tuttavia il raggiungimento di una aumentata flessibilità alimentare può portare ad aumento del peso corporeo e ad un peggioramento dello stile alimentare.

Scopo. Valutare le variazioni sul compenso glicometabolico e lipidico, sul peso corporeo e sullo stile alimentare in soggetti con DM1 che effettuano il cho-counting rispetto ad un gruppo di controllo in un periodo di 6 mesi.

Metodi. 36 soggetti con DM1 14M/22F, età $39,8\pm 9,3$, randomizzati in due gruppi: uno di intervento ($n=22$), che ha seguito il percorso del cho-counting, e uno di controllo ($n=14$), non educato a tale metodica. Le valutazioni

biochimiche sono espresse in termini di variazione di HbA1c e profilo lipidico, le variazioni dello stile alimentare sono state ottenute attraverso l'analisi dei diari con il software di dietetica WinFood e l'andamento dei profili glicemici è stato ricavato dallo scarico dati dei glucometri AccuChek Aviva Expert (Roche).

Risultati. Nel gruppo di intervento si osserva una riduzione significativa dell'HbA1c rispetto al gruppo di controllo (-0,86% vs +0,28%, $p < 0,01$) accompagnata da una riduzione non significativa del fabbisogno insulinico giornaliero e dal mantenimento del peso corporeo iniziale. Si evidenzia una riduzione della colesterolemia (-4,78 mg/dL vs +16,83 mg/dL, $p = 0,05$) e una tendenza all'aumento dell'HDL e alla riduzione dei trigliceridi plasmatici. Dall'analisi nutrizionale invece si evidenzia una riduzione dell'intake di proteine animali, lipidi totali, acidi grassi saturi e un aumento dell'intake di proteine vegetali e acidi grassi mono e polinsaturi. L'analisi dei profili glicemici evidenzia un aumento del numero dei controlli glicemici giornalieri e una riduzione dei valori glicemici medi pre e post prandiali, sebbene questi dati non raggiungano la significatività statistica.

Conclusioni. Il cho-counting si dimostra efficace nel raggiungimento di un miglior controllo glicometabolico e lipidico, di una maggiore flessibilità alimentare che non si accompagna ad un aumento del peso corporeo ma risulta caratterizzata da un miglioramento qualitativo dello stile alimentare.

Progetto NATHCARE (Networking Alpine Health for Continuity of Care): conclusione dell'esperienza bergamasca nella gestione del diabete mellito tipo 2

V. De Mori¹, G. Buonaiuto¹, M. Jazzetti², M. Faconti², C. Mascaretti², M. Mazzoleni², G. Fumagalli¹, G. Meroni¹, A. Zucchi², G. Barboglio², N. Allegretti³, R. Zuffada³, A.C. Bossi¹, Treviglio-Bergamo & LISPA - Regione Lombardia NATHCARE Team

¹A.O. Treviglio; ²ASL Bergamo; ³LISPA-Regione Lombardia

Introduzione. NATHCARE, evoluzione dell'esperienza europea di telemedicina del progetto ALIAS, cofinanziato dal Programma Europeo Spazio Alpino, vuole definire e validare un modello di cura basato sul concetto di "comunità locale" in ambito di continuità assistenziale e integrazione ospedale-territorio nella gestione delle malattie croniche. Regione Lombardia, capofila del progetto, coordina 11 enti localizzati in 6 Nazioni dell'arco alpino.

Scopo. Realizzare una visione integrata dell'assistenza sanitaria centrata sul paziente ed offrire un modello organizzativo per ottimizzare l'accesso e la continuità di cura attraverso l'integrazione delle cure primarie, la gestione della conoscenza delle competenze professionali e il *patient empowerment*.

Pazienti e metodi. Sono stati individuati dai Medici di Assistenza Primaria (MAP) 35 soggetti, affetti da DMT2 (cronicità selezionata dalla Provincia di Bergamo) seguiti secondo il protocollo di Gestione Integrata registrando, al basale ed ai follow-up (quello conclusivo dopo 13 ± 2 mesi): dati antropometrici, compenso glicemico, profilo lipidico, microalbuminuria e valori pressori. È stato anche sviluppato un sistema informatico di teleconsulto (TLCO).

Risultati. 27 pazienti hanno firmato il consenso informato (M = 18, F = 9; durata di DMT2 $8,4 \pm 7,5$ anni; BMI 27 ± 4 Kg/m²). 4 soggetti erano trattati con terapia dietetica, 23 con antidiabetici orali. Il confronto tra dati basali e conclusivi indica stabilità dei valori medi nella popolazione studiata: HbA1c $6,6 \pm 0,7\%$ vs $6,5 \pm 0,5\%$; microalbuminuria $10,2 \pm 14,7$ mg/dl vs $12,6 \pm 15$ mg/dl; colesterolo totale 187 ± 31 mg/dl vs 176 ± 28 mg/dl; HDL 52 ± 13 mg/dl vs 52 ± 10 mg/dl; LDL 110 ± 25 mg/dl vs 104 ± 24 mg/dl; trigliceridi 121 ± 40 mg/dl vs 109 ± 59 mg/dl (tutti $p = ns$). 2 pazienti presentavano in anamnesi MACE. 4 soggetti hanno evidenziato, al follow-up, la comparsa di complicanze legate al DMT2. A 8 pazienti, di cui 4 per un peggioramento del compenso metabolico, è stata modificata la terapia.

Conclusioni. NATHCARE offre la possibilità di una maggior collaborazione tra territorio e ospedale; lo strumento del TLCO favorisce decisioni diagnostico-terapeutiche gestibili dai MAP, riducendo il numero di accessi in ambulatorio specialistico e favorendo il mantenimento della stabilità delle condizioni cliniche del paziente.

Intervento educativo per la riduzione del rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 rilevato con l'algoritmo Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) in popolazione con pregresso diabete gestazionale

V. De Mori¹, G. Meregalli², A. Balini², D. Berzi², R. Carpinteri², F. Forloni², R. Manenti¹, E. Menegola¹, A.C. Bossi²

¹Biologia applicata alle scienze della nutrizione, Università degli Studi di Milano; ²U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, A.O. Treviglio

Introduzione. Un miglioramento dello stile di vita e delle abitudini alimentari può portare a una diminuzione del rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (DMT2). Il FINDRISC rappresenta un semplice strumento per identificare soggetti con alto rischio di sviluppare tale alterazione metabolica nei 10 anni successivi.

Scopo. Modificare il rischio di sviluppo di DMT2, quantificato con il FINDRISC, in una popolazione di donne con pregresso diabete gestazionale (GDM), mediante un intervento educativo personalizzato.

Pazienti e metodi. È stato disegnato uno studio di intervento di educazione alimentare, reclutando donne con GDM diagnosticato tra il 2007 e il 2011 (tempo di follow up medio $5\pm 1,4$ anni) seguite presso l'UO Malattie Metaboliche e Diabetologia dell'AO Treviglio. L'intervento si è articolato in 3 incontri, a distanza di 3 mesi, finalizzati al miglioramento dello stile di vita e delle abitudini alimentari, grazie a momenti di educazione personale in cui venivano illustrati i principi di un corretto stile di vita e di una sana alimentazione, utilizzando il gioco educativo "So cosa mangio?". Ad ogni visita sono state registrate le misure antropometriche (peso, altezza, BMI, circonferenza vita e fianchi), sono stati raccolti i dati anamnestici ed ematochimici, compilando anche il questionario FINDRISC.

Risultati. 88 donne hanno aderito al protocollo: età 39 ± 5 anni (media \pm DS), BMI $26,7 \pm 5,3$ Kg/m², circonferenza vita $97,5 \pm 10$ cm. Il 71,5% presentava familiarità per DMT2; il 5,7% faceva uso di farmaci antiipertensivi. Durante le 3 visite si è avuto un significativo miglioramento dei fattori di rischio modificabili: è aumentata la percentuale di donne che praticava attività fisica almeno 2 volte a settimana (16% vs 36,2% vs 49%); si è osservato un incremento del consumo quotidiano di frutta e verdura (43,2% vs 74,2% vs 81,7%), rilevando una riduzione del BMI ($26,7$ vs $28,9$ vs $25,8$ Kg/m²). Pertanto il rischio di sviluppare DMT2 secondo il FINDRISC ha avuto una riduzione statisticamente significativa passando progressivamente da 49,9% a 39,7% quindi a 36,5% ($p < 0,05$).

Conclusioni. Si conferma l'opportunità di implementare interventi educazionali volti al miglioramento dello stile di vita e delle abitudini alimentari quali strumenti fondamentali per ottenere una riduzione del rischio di sviluppare DMT2.

Avvio di un intervento psicoeducazionale nei reparti ospedalieri attraverso l'uso delle *conversation maps*: uno studio pilota

R. Daganì¹, P. Aliprandi², D. Carugo¹, A. Schiatti¹, M.R. Monaco³, A. Romanazzi⁴, S. Bruno⁴, A. Tomasich⁴

¹Ambulatorio Diabetologia P.O. di Rho; ²Resp. UOC Medicina; ³Resp. UOC Psicologia Clinica; ⁴Psicologhe Psicologia Clinica

All'interno dell'ambulatorio di Diabetologia del P.O. di Rho è strutturato, da diversi anni, un intervento multidisciplinare, mirato ad accogliere e prendere in carico i pazienti con nuova diagnosi di diabete. Ciò prevede la presenza costante della psicologa, accanto al medico e alle infermiere. La letteratura scientifica dimostra, infatti, l'efficacia di un trattamento precoce e articolato, che aiuti i pazienti ad assumere responsabilmente la cura della patologia. Attualmente, è stato avviato un nuovo progetto che prevede interventi psicoeducazionali con pazienti segnalati dai reparti ospedalieri per esordio della malattia diabetica. Dopo la visita specialistica, vengono effettuati degli incontri individuali con la psicologa e l'infermiera per fornire al paziente una adeguata informazione sulla patologia attraverso l'uso delle *Conversation Maps* specifiche per interventi individuali. Inoltre, si sono organizzati dei gruppi informativi all'interno dei reparti riabilitativi (cardiologia e pneumologia) con pazienti diabetici non sempre seguiti in specifiche strutture.

Ad oggi hanno preso parte al progetto 30 pazienti e i primi riscontri indicano la buona efficacia di interventi così mirati, al fine di favorire da subito una buona *compliance* nei pazienti.

Poster

Topic: Terapia

Effetti di Olmesartan in combinazione con Amlodipina su alcuni parametri di stress ossidativo rispetto alle singole monoterapie: studio randomizzato, controllato in pazienti con diabete mellito di tipo 2

G. Derosa^{1,2,3}, A. Mugellini¹, R.M. Pesce¹, A. D'Angelo^{1,3}, P. Maffioli^{1,4}

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; ³Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; ⁴Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

Obiettivo. Valutare gli effetti di una combinazione fissa di olmesartan/amlodipina rispetto ad olmesartan o ad amlodipina in monoterapia su alcuni parametri indicativi di danno endoteliale e di stress ossidativo nei pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2.

Metodi. Sono stati arruolati 221 pazienti; 74 sono stati randomizzati ad assumere olmesartan 20 mg, 72 ad assumere amlodipina 10 mg e 75 ad assumere olmesartan/amlodipina in combinazione fissa 20/5 mg per 12 mesi. Sono stati valutati i valori pressori a cadenza mensile; inoltre, al basale, a 6 e a 12 mesi, sono stati effettuati dei prelievi ematici per valutare: la lipoproteina (a) [Lp (a)], la mieloperossidasi (MPO), gli isoprostani e la paraoxonasi (PON-1).

Risultati. I valori pressori ottenuti con la combinazione fissa olmesartan/amlodipina sono risultati significativamente inferiori a quelli raggiunti con le singole monoterapie. Si è verificata una riduzione dei livelli di Lp (a) e isoprostani con la combinazione fissa olmesartan/amlodipina, sia rispetto al basale sia rispetto alle singole monoterapie. Inoltre, c'è stato un aumento di PON-1 con la combinazione fissa olmesartan/amlodipina sia rispetto al basale sia rispetto ai singoli farmaci; nessuna variazione è stata osservata con le singole monoterapie. Tutti i trattamenti hanno ridotto i livelli di MPO rispetto al basale; tuttavia, nel confronto tra gruppi, la riduzione di MPO è stata maggiore con la combinazione fissa olmesartan/amlodipina.

Conclusioni. La combinazione fissa di olmesartan/amlodipina è risultata più efficace delle singole monoterapie nel ridurre i parametri di stress ossidativo, soprattutto nell'aumentare i livelli di PON-1 e nel ridurre i livelli di isoprostani nei pazienti diabetici e ipertesi.

Effetti di Linagliptin o Repaglinide sul controllo glicemico e la variabilità glicemica nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e insufficienza renale cronica

G. Derosa^{1,2,3}, P.D. Ragonesi⁴, F. Querci⁵, A. Carbone⁶, A. D'Angelo^{1,3}, P. Maffioli^{1,7}

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; ³Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; ⁴Unità di Diabetologia, Ospedale San Carlo di Milano; ⁵Ospedale Pesenti Fenaroli, Alzano Lombardo, Bergamo; ⁶Centro di Diabetologia, Sant'Angelo Lodigiano, Lodi; ⁷Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

Obiettivi. Valutare gli effetti di linagliptin o repaglinide in aggiunta a metformina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica lieve.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 85 pazienti con malattia renale cronica lieve (eGFR > 30 ml/min e < 60 ml/min) e diabete mellito di tipo 2, non ben controllato dalla dieta e dall'attività fisica. Durante i primi tre mesi i pazienti sono stati istruiti ad assumere metformina, 850 mg due volte al giorno, dopodiché i soggetti sono stati randomizzati ad assumere anche linagliptin, 2,5 mg due volte al giorno, o repaglinide, 0,5 mg due volte al giorno, per altri tre mesi. Al basale, e dopo tre e sei mesi, sono stati valutati: il controllo glico-metabolico, il profilo lipidico, l'insulinemia a digiuno (FPI), l'indice HOMA. Inoltre, alla fine di ogni trimestre, abbiamo valutato la variazione delle escursioni glicemiche utilizzando un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS), in particolare iPro Digital Recorder (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) per una settimana. Il controllo glicemico è stato stimato come la glicemia media (MBG), l'area sotto la curva della glicemia inferiore a 70 mg/dl (AUC <70) o superiore a 180 mg/dl (AUC >180), e la percentuale di tempo trascorso con glicemia inferiore a 70 mg/dl (t <70) o superiore a 180 mg/dl (t >180). La variabilità glicemica intragiornaliera è stata valutata come la deviazione standard (SD) e l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica da un giorno all'altro, invece, è stata valutata come media della differenza assoluta tra valori glicemici rilevati su due giorni consecutivi nello stesso periodo (MODD).

Risultati. Linagliptin e repaglinide hanno portato ad una simile riduzione del valore di emoglobina glicata. L'insulinemia a digiuno e l'indice HOMA sono risultati aumentati con repaglinide rispetto a linagliptin, che non li ha modificati. Per quanto riguarda le escursioni glicemiche, la SD è risultata inferiore con linagliptin rispetto a repaglinide. L'AUC <70 e l'AUC >180 sono risultati più bassi con linagliptin, rispetto a repaglinide. Inoltre, il valore MAGE è risultato inferiore con linagliptin rispetto a repaglinide. Il valore MODD non è stato significativamente modificato in nessuno dei due gruppi. Durante lo studio non è stato registrato alcun significativo peggioramento di eGFR in nessuno dei due gruppi.

Conclusioni. Sia linagliptin che repaglinide sono risultati efficaci nel migliorare il controllo glicemico nei pazienti con insufficienza renale cronica lieve e diabete mellito di tipo 2. Linagliptin, tuttavia, sembra essere più efficace di repaglinide nel ridurre le escursioni glicemiche e l'incidenza di ipoglicemia.

Liraglutide nella pratica clinica: esperienza a 36 mesi

A. Rossi^{1*}, M. Rondinelli^{2*}, F. Saponaro³, A. Gandolfi^{2,4}, L. Montefusco¹, C. Molinari^{2,4}, G. Adda¹, L. Bucciarelli², C. Specchia⁵, M. Arosio^{1,3}, S. Genovese²

¹UO di Malattie Endocrine e Diabetologia, Ospedale S. Giuseppe, Gruppo Multimedicale; ²UO di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche IRCCS Multimedicale; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ⁴UO di Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Università Vita e Salute San Raffaele; ⁵Unità di Biostatistica, IRCCS Multimedicale

* I due autori hanno contribuito in modo uguale al lavoro

Premessa. Negli studi clinici randomizzati liraglutide, un analogo del GLP-1, ha dimostrato di ridurre l'emoglobina glicata ed il peso e di essere ben tollerata.

Scopo. Valutare efficacia e tollerabilità di liraglutide nella pratica clinica.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 261 pazienti consecutivi (133 maschi e 128 femmine) trattati con liraglutide dal 2010 al 2014. L'età media al basale era 59.8 anni ed i valori medi di HbA1c e BMI erano rispettivamente 8.6% e 34.3 kg/m². Il 41% dei pazienti era in terapia con farmaci a basso rischio ipoglicemico (metformina e/o pioglitazone), il 33% assumeva sulfaniluree, il 26% insulina. Le variazioni nel tempo dei parametri clinici e la loro associazione con le caratteristiche dei pazienti sono state analizzate con T-test per dati appaiati e modello di regressione lineare.

Risultati. A 12 mesi dall'inizio del trattamento si è osservata una riduzione significativa di HbA1c (-0.9%, p<0.0001), glicemia a digiuno (-31.7 mg/dl, p<0.0001), peso (-3.6 kg, p<0.0001) e BMI (-1.4 kg/m², p<0.0001). L'efficacia persisteva sia a 24 che a 36 mesi (HbA1c -0.6%, p<0.0001, glicemia -29.8 mg/dl, p = 0.002, peso -2.1 kg, p = 0.004, BMI -0.8 kg/m²). Valori elevati di HbA1c al basale sono risultati significativamente associati (p<0.0001) ad una maggiore diminuzione di HbA1c in tutti i tempi analizzati. La percentuale di pazienti a target dopo 36 mesi (definito come HbA1c <7%) era significativamente maggiore (p<0,0045) in quelli trattati con metformina e/o pioglitazone al basale rispetto a quelli trattati con sulfonilurea o insulina. La riduzione della HbA1c non è risultata associata alla riduzione del peso corporeo. Tra i pazienti nei quali l'introduzione di liraglutide ha permesso la sospensione di terapie ad elevato rischio di ipoglicemia (51 su 150) la percentuale di quelli che hanno raggiunto il target era del 38% a 24 mesi e del 14% a 36 mesi. Al termine del periodo di osservazione il 47.5% dei pazienti era ancora in terapia con liraglutide; le principali cause di interruzione sono state il fallimento terapeutico (15%) e intolleranza al farmaco (12,6%).

Conclusioni. Liraglutide nella pratica clinica risulta un farmaco efficace e ben tollerato in un follow-up di 3 anni.

Effetti di una supplementazione con n-3 PUFAs sui livelli di glicemia a digiuno e sugli indici di insulino-resistenza in soggetti con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza agli idrati di carbonio

G. Derosa^{1,2,3}, A.F.G. Cicero⁴, D. Romano¹, A. D'Angelo^{1,3}, P. Maffioli^{1,5}

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; ³Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; ⁴Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Bologna; ⁵Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

Obiettivo. Scopo dello studio è valutare se una supplementazione con n-3 PUFAs a dosi elevate possa dare una regressione della condizione di disglicemia e quantificare gli effetti della supplementazione con n-3 PUFAs sui valori di insulinemia a digiuno (FPI) e dell'indice HOMA di resistenza all'insulina.

Metodi. Sono stati arruolati 281 pazienti con alterata glicemia a digiuno (IFG) o ridotta tolleranza agli idrati di carbonio (IGT); 138 (49.11%) soggetti sono stati randomizzati ad assumere n-3 PUFAs, 1 g tre volte al giorno, e 143 (50.89%) ad assumere placebo per 18 mesi. Al basale, e dopo 9 e 18 mesi sono stati valutati i seguenti parametri: circonferenza vita, addome e fianchi, indice di massa corporea (BMI), glicemia a digiuno (FPG), FPI, indice HOMA, profilo lipidico. Inoltre, al basale e alla fine dello studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una curva da carico (OGTT) con 75 g di glucosio.

Risultati. Si è verificata una diminuzione della glicemia e dell'indice HOMA con n-3 PUFAs, sia rispetto al basale, sia rispetto a placebo. L'insulinemia a digiuno è diminuita con n-3 PUFA, ed è aumentata con placebo. Il valore di colesterolo HDL è aumentato dopo 18 mesi di n-3 PUFAs, mentre quello dei trigliceridi è diminuito sia rispetto al basale sia rispetto a placebo. Dopo l'OGTT eseguita al termine dello studio, un maggior numero di pazienti è tornato ad una condizione di euglicemia nel gruppo trattato con n-3 PUFAs rispetto a placebo.

Conclusioni. Il trattamento con n-3 PUFAs è risultato efficace nel ridurre la glicemia in pazienti affetti da IFG o IGT e sembra essere utile per rallentare lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2.

Effetto di insulina degludec sugli indici di variabilità glicemica in una popolazione di soggetti con diabete tipo 1 in un follow-up a breve termine

S. Bonfadini, E. Zarra, B. Agosti, L. Rocca, A. Girelli, A. Cimino, U. Valentini

U.O. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia

Degludec presenta rispetto alle altre insuline basali una maggior emivita e flessibilità e una ridotta incidenza di ipoglicemie notturne. La sua maggior stabilità dovrebbe riflettersi in una ridotta variabilità glicemica.

Scopo. Osservazione retrospettiva dell'effetto di degludec sugli indici di variabilità glicemica in soggetti con DM1.

Materiali e metodi. Pazienti con DM1 nei quali, per indicazione clinica, si è reso necessario il passaggio a degludec. I dati sono stati estrapolati dalla cartella informatizzata. I parametri di variabilità glicemica valutati (FPG media, DS, HBGI e LBGI) sono stati ottenuti dallo scarico dati dell'autocontrollo glicemico mediante piattaforma MyStar Connect (basale e follow-up). Riportiamo i dati dei pazienti che, dopo lo switch a degludec, hanno eseguito almeno una rivalutazione con esami e scarico dati (11/2014-06/2015). Abbiamo arbitrariamente considerato come ipoglicemie significative glicemie <50 mg/dl registrate negli ultimi 3 mesi.

Tabella 1. Caratteristiche al basale della popolazione.

Sesso (M/F)	23/27 (46%/54%)	Glargine unidie (n°pz/%)	39/50 (78%)
Età media (anni)	41±14	Glargine bid (n°pz/%)	8/20 (16%)
BMI (kg/m ²)	24,8±4	Dose media glargine (UI/die)	23
Presenza di ipoglicemie significative (n°pz/%)	12/50 (24%)	Detemir unidie (n°pz/%)	1/50 (2%)
Dose media analogo rapido (UI/die)	22,7	Detemir bid (n°pz/%)	2/50 (4%)
Terapia con metformina (n°pz/%)	7/50 (14%)	Dose media detemir (UI/die)	18

Risultati. Al follow-up (media 16±8W) si è osservata una riduzione significativa della HbA1c (p=0,02), della FPG media (p<0,01) e dei pazienti con ipoglicemie significative (p=0,01). L'indice LBGI non si è modificato; HBGI e DS sono risultati ridotti senza raggiungere la significatività (p=0,06,p=0,08). Vi è correlazione lineare fra Δ HbA1c/ Δ FPG (p=0,02). Non si sono registrate variazioni nel fabbisogno insulinico basale e totale (Tabella 2).

Tabella 2.

Parametri	Basale	Follow-up	p-value
HbA1c (%)	8,4±1,2	8,15±1	0,02
FPG media (mg/dl)	188±61,7	157±56	<0,01
DS (mg/dl)	74±17,4	64±20	0,08
HBGI	13,5	8,2	0,06
LBGI	1,8	2,1	0,49
Presenza di ipoglicemie significative (n° pz/%)	12/50 (24%)	4/50 (8%)	0,01
Dose degludec (UI/die)	23	22,4	0,29
Dose analogo rapido (UI/die)	22,7	22,2	0,56

Conclusioni. Nella nostra popolazione insulina degludec ha determinato una riduzione significativa della HbA1c, dell'FPG media e delle ipoglicemie significative. È necessario l'ampliamento della statistica e l'estensione del follow-up di osservazione.

Percezione della terapia e qualità di vita dei pazienti insulino-trattati

P. Desenzani¹, C. Mascadri¹, B. Bonzi¹, M.C. Tusi¹, T. Scalvini¹, G. Ragni², I. Mangone³, R. Roncoroni³, A. Belviso⁴, S. Casati⁵, S. Rovelli⁶, B. Stara⁷, A. Militano⁸, G. Manzoni⁹

¹U.O.S. Diabetologia, U.O.C. Medicina Generale, P.O. Montichiari, Azienda Spedali Civili di Brescia; ²Amb. di Diabetologia, UOC Medicina Generale, P.O. Gardone V.T., Azienda Spedali Civili di Brescia; ³Amb. di Diabetologia Vimercate 1 e 2, A.O. di Desio e Vimercate; ⁴Amb. di Diabetologia di Brembate di Sopra, A.O. Treviglio; ⁵Amb. di Diabetologia, P.O. di Cantù; ⁶Diabetologia, Ospedale Moriggia Pelascini di Gravedona; ⁷Poliambulatorio di Corsico, ASL Milano 1; ⁸U.O. di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero S. Chiara, Trento; ⁹Policlinico di Monza

Abbiamo considerato 112 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (durata media di malattia di 15,2), afferenti a diversi Servizi di Diabetologia del Nord Italia, scompensati (HbA1c media 8,9%), in terapia sia con ipo orali che con ipo + insulina che solo insulina in cui veniva iniziata e/o ottimizzata la terapia insulinica al fine di migliorare il compenso glicemico. Al tempo T0 (basale) ed al T2 (dopo 6 mesi) veniva somministrato ai pazienti il questionario ITSQ (questionario validato sulla soddisfazione relativa al trattamento insulinico comprendente 22 ITEMS). Scopo dello studio è stato quindi quello di valutare in che modo l'inizio e/o l'ottimizzazione della terapia insulinica incida sulla qualità della vita dei pazienti. In condizioni basali le caratteristiche dei pazienti erano le seguenti: 60 pazienti utilizzavano solo ipo orali, 34 ipo orali + insulina, e altri 14 solo insulina. I pazienti al baseline pesavano in media 73,7 Kg \pm 15,6, corrispondenti a un BMI di 27,1 \pm 5,7. Per i pazienti in terapia insulinica la dose media giornaliera dell'analogo basale era di 15,5 \pm 8,3 U e la dose media di analogo rapido dell'Insulina, in maggioranza associato all'analogo basale era 17,7 U \pm 14,5. Per 15 soggetti (14% circa) erano riportati episodi di ipoglicemia non severa. Al follow up (T2 dopo 26 settimane) il valore medio di HbA1c era 7,9% \pm 0,91. Il peso dei pazienti al FU è in media di 74 Kg \pm 15,6 corrispondenti a un BMI di 27,2 (\pm 5,6). Al T2 la dose media giornaliera dell'analogo basale era di 18,2 \pm 9,8 U e la dose media di analogo rapido dell'Insulina, in maggioranza associato all'analogo basale era 21,5 U \pm 14,2. Le ipoglicemie non severe sono state, come numero totale, 40 e i soggetti colpiti erano 13, corrispondenti al 18% circa dei casi. Alla risposta alla domanda 1 ("quanto le dà fastidio assumere tutti i dosaggi giornalieri di insulina prescritta?"), al follow up, la maggioranza dei pazienti (92 vs 16) riportava un miglioramento di questo parametro (cioè il voto espresso era più basso rispetto al T0, considerando che il valore "1" significa "non mi dà per niente fastidio" e "7" vuol dire "mi dà un fastidio tremendo"). I pazienti che hanno avuto un miglioramento più marcato del controllo glicemico (HbA1c - 1,12%) appartenevano al gruppo (92 soggetti) che dichiarava di tollerare meglio l'assunzione delle dosi di insulina nel modo prescritto, mentre i 16 soggetti che ritenevano fastidioso assumere l'insulina agli orari prescritti dimostravano un miglioramento più contenuto (-0,67%). Al T0, alla domanda n. 7 ("quanto è sicuro di poter evitare i sintomi dovuti a un basso livello di zuccheri nel sangue con il trattamento che segue?") 36 pazienti hanno risposto con valori di "6" o "7" (equivalenti a "per nulla sicuro"), 73 con "4" o "5" (equivalenti a "mediamente sicuro"), e pochissimi (3) con "2" o "3" ("estremamente sicuro"). I più pessimisti (risposte "6" e "7") sono ingrassati al follow up fra 0,8 e 1 Kg, mentre i moderati ("4" e "5") non hanno mostrato variazioni del peso (comprese fra -0,2 e +0,21 Kg). Le risposte alla domanda 11 e 22 inerenti le ipoglicemie e la soddisfazione generale per il trattamento riportano giudizi da 2 a 4 volte peggiori nei soggetti con ipoglicemie rispetto a quelli che ne sono stati esenti, a dimostrazione del fatto che la qualità di vita dei pazienti è condizionata maggiormente da questo pericolo che da ogni altra variabile. I nostri dati ci consentono di esprimere alcune riflessioni: 1) l'importanza di considerare, e di misurare, il parametro della Quality of Life quando viene implementata e/o ottimizzata una terapia insulinica per migliorare il compenso metabolico di pazienti diabetici scompensati; 2) la necessità di utilizzare schemi di terapia insulinica flessibili e personalizzati al fine di aumentare l'aderenza del paziente alla terapia; 3) il ruolo fondamentale del "counselling educazionale" da parte del Team Diabetologico al fine di praticare la corretta pratica della somministrazione della terapia insulinica ed il "miglior management" dell'ipoglicemia.

Case report: utilizzo di un analogo basale dell'Insulina (Degludec®) in un paziente in nutrizione enterale

F. Querci, G. Bertulezzi, S. Tasca, P. Fusetti

UOS Diabetologia-Divisione Medica, P.O. Alzano Lombardo, A.O. Bolognini Seriate (BG)

La terapia insulinica in corso di Nutrizione Enterale non è codificata da linee guida precise, e non esistono trial clinici controllati che abbiano confrontato le diverse strategie terapeutiche: la scelta dello schema di insulinizzazione varia a seconda del tipo di nutrizione adottata e dei tempi di somministrazione scelti. In questo senso, avere a disposizione un Analogo basale dell'Insulina con lunga durata d'azione, ridotta variabilità dell'effetto ipoglicemizzante e basso rischio di ipoglicemia, caratteristiche tipiche di Degludec® rispetto alle precedenti insuline basali, apre una nuova prospettiva terapeutica in questo tipo di paziente.

BA, donna, 72 anni, ricoverata d'urgenza per bronchite febbrile, in anamnesi polineuropatia a prevalenza disautonomica con disfagia grave. Posizionata PEG per nutrizione enterale con Nutrison Dison 1500 cc in 24 ore in pompa (80 ml/h). Anamnesi recente: DMT2 trattato con Insulina Umana 28U h 8,00 e 16U h 12,00 Lispro Mix 75/25 40U h 19,00 ipertensione arteriosa, epatopatia cronica HCV correlata, panvasculopatia con decadimento cognitivo di grado medio, obesità. All'ingresso HbA_{1c} 8% Creatinina 1,45 mg% Trigliceridi 162mg% Colesterolo totale 138 mg%. Glicemia oltre 400 mg/dl causa stato febbrile. Viene impostata terapia insulinica con Degludec® 60U/die alle h 20. Di seguito, nella tabella, sono riportati i valori glicemici rilevati durante la degenza.

giorni dopo il ricovero	ore 8	ore 11	ore 14	ore 18	ore 20	ore 22
1°	248			284	313	
2°	126	299		270		
3°	126	247		243		
4°	115	201		176		
5°	98	132	130	89	161	
6°	80	172	180			191
7°	132	199		155		
8°	112	130		204		
Al nono giorno di ricovero per complicanze dell'alvo con diarrea da <i>Clostridium</i> viene ridotta la nutrizione a 750cc/die. La dose di Degludec® scende a 36U						
9°	162	232		147		
10°	101	104	175	135		

Risolta la complicanza intestinale la paziente è stata dimessa con una monosomministrazione di insulina Degludec® a 50 U die e prosegue il regime di nutrizione enterale precedente.

In questo caso, il nuovo analogo basale dell'insulina Degludec® si è rivelato una terapia efficace e semplice, garantendo un controllo glicemico non inferiore a schemi di terapia più complessi.

Efficacia di liraglutide nei pazienti diabetici "non responder" alla terapia con inibitori del DPP-4

M. Mirani¹, G. Favacchio¹, G. Saccà², C. Berra¹

¹Humanitas Research Hospital, Dipartimento di Medicina Interna, Sezione Diabetologia e Malattie Metaboliche, Rozzano (MI), ²Struttura Complessa di Medicina Interna Ospedale di Vizzolo Predabissi (MI)

Premessa. Abbiamo a disposizione 2 classi di farmaci incretinici: gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP-4 (I-DPP4). Gli studi clinici hanno mostrato che con un GLP-1 analogo in add-on alla metformina si ottiene una riduzione del valore di HbA_{1c} di 1% circa, mentre con un I-DPP4 la riduzione è mediamente di 0,7%.

Scopo del lavoro. Testare l'efficacia del GLP-1 analogo liraglutide in sostituzione di un I-DPP4 nei pazienti con DMT2 in fallimento terapeutico con tale classe di farmaci.

Descrizione sintetica della casistica e dei metodi. Dal novembre 2013 al novembre 2014 è stato condotto uno studio osservazionale su 40 pazienti afferenti ai nostri centri di Diabetologia. Tutti i pazienti assumevano un I-DPP4 al massimo dosaggio consentito (27 sitagliptin, 13 vildagliptin) e metformina al massimo dosaggio tollerato. 12 pazienti su 40 (30%) associavano inoltre una sulfanilurea, 6 pz su 40 (15%) pioglitazone (30 mg/die) e 2 pazienti (5%) acarbiosio (150 mg/die). È stato considerato fallimento terapeutico un valore di HbA_{1c} > 8%. In questi pazienti pertanto l'I-DPP4 è stato sostituito con Liraglutide 1.2 mg/die (previo periodo di titolazione con 0,6 mg/die per 7 giorni).

Risultati. Al 6° mese di follow-up, il compenso glicometabolico dei pazienti era significativamente migliorato (HbA_{1c} -0,7%, p<0,01; FPG -28 mg/dl, p<0,05), così come il peso corporeo, il BMI e la Circonferenza Vita (CV) (p<0,01). Al 12° mese di follow-up si sono confermati i risultati precedentemente ottenuti (Δ HbA_{1c} vs baseline -1,2%, p<0,01; Δ FPG -46,4 mg/dl, p<0,01).

Conclusioni. Nei pazienti in cui l'utilizzo di un I-DPP4 non aveva consentito un adeguato controllo glicemico, la Liraglutide si è dimostrata efficace nel ridurre il valore di HbA_{1c}, unitamente ad una riduzione significativa del peso corporeo. Questi dati suggeriscono che nel paziente con DMT2 in sovrappeso-obeso, la Liraglutide è ancora in grado di agire sul sistema incretinico laddove l'inibizione del DPP4 non è sufficiente ad ottenere una risposta clinica. Pertanto in questi pazienti "non-responder" alla terapia con I-DPP4 appare giustificato eseguire un ulteriore tentativo con GLP-1 analogo.

Poster

Topic: Diabete e gravidanza

Esiti materno-fetali nel diabete gestazionale: l'alterazione glicemica all'OGTT fa la differenza?A.R. Dodesini¹, E. Ciriello², L. Patané², E. Peiti¹, R. Rota¹, C. Morlini¹, I. Frosio¹, A. Valoti¹, D. Cattaneo², N. Strobel², R. Trevisan¹¹U.S.C. Malattie Endocrine e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²U.S.C. Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Le linee guida dell'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG) per la diagnosi di diabete gestazionale (GDM) indicano che i valori di glicemia a digiuno, dopo una e due ore al test di tolleranza al glucosio orale da 75 gr (OGTT) possono condizionare in maniera indipendente gli esiti avversi della gravidanza. Ciò nonostante, date le diverse basi fisiologiche dell'alterata glicemia a digiuno e della ridotta tolleranza al glucosio, è verosimile attendersi differenze negli esiti della gravidanza a seconda dell'alterazione glicemica rilevata con l'OGTT.

Per valutare se la diagnosi di GDM formulata secondo i risultati dell'OGTT determini eterogeneità negli esiti materno-fetali, abbiamo retrospettivamente rivisto le cartelle di tutte le donne con GDM e gravidanza singola che hanno partorito all'Ospedale di Bergamo da aprile 2012 a ottobre 2014. Le donne erano state sottoposte a OGTT tra la 24a e 28a settimana di gestazione.

Le donne sono state divise in due gruppi in base alla presenza (gruppo A = 154) o assenza (gruppo B = 153) di alterata glicemia a digiuno (≥ 92 mg/dl) all'OGTT. Gli esiti materni e neonatali sono stati confrontati fra i 2 gruppi: i dati sono stati analizzati con test t e χ^2 e $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

Le donne del gruppo A avevano un BMI pregravidico significativamente maggiore (27.2 vs 23.7 Kg/m², $p < 0.001$), più frequentemente hanno avuto bisogno di terapia insulinica (39/135 vs 17/140, $p < 0.001$) e hanno partorito neonati più grandi per l'età gestazionale (LGA) (10/154 vs 2/153, $p < 0.04$) pur con età gestazionale alla nascita significativamente inferiore (38.4 vs 39 sett., $p < 0.03$) rispetto alle donne del gruppo B. Non sono state riscontrate differenze dell'età materna al momento del parto, nel numero di induzioni, nella modalità del parto e esiti neonatali avversi (pH arteria ombelicale < 7.10 , Apgar < 7 a 5', ricovero in patologia neonatale).

Le donne con GDM e alterata la sola glicemia a digiuno all'OGTT più frequentemente richiedono terapia insulinica durante la gravidanza e sembrano avere un rischio più elevato di partorire neonati più grandi per l'età gestazionale rispetto alle donne con GDM e ridotta tolleranza al glucosio dopo OGTT.

Il sovrappeso e l'obesità peggiorano gli esiti della gravidanza nelle donne con diabete gestazionaleC. Molinari¹, M.T. Castiglioni², S. Rosa², A. Poloniato³, G. Giudicatti³, C. Bitsi⁴, C. Cellai⁴, N. Dozio⁴, M. Scavini⁵¹Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ²Ostetricia e Ginecologia e ³Neonatologia, Dipartimento Materno-Infantile, ⁴UO Medicina Interna a indirizzo Diabetologico ed Endocrino-Metabolico e ⁵Diabetes Research Institute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Negli ultimi anni la proporzione di gravidanze complicate da diabete gestazionale (DG) è aumentata per l'aumento della prevalenza dei fattori di rischio e per il cambiamento delle modalità di screening e dei criteri diagnostici. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto di sovrappeso e obesità precedenti la gravidanza sugli esiti della gravidanza in donne con DG.

Sono state incluse nell'analisi le gravidanze singole di donne con DG seguite presso l'Ambulatorio Diabete & Gravidanza dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano nel periodo 2003-2013 (n=643) e gli esiti della gravidanza sono stati stratificati per categoria di BMI precedente la gravidanza.

Rispetto alle donne sottopeso o normopeso, le donne in sovrappeso o obese prima della gravidanza presentano: a) una maggiore percentuale di trattamento insulinico per controllare le glicemie in gravidanza (nonostante un minore incremento ponderale materno); e b) una maggior percentuale di induzione del travaglio e di parto cesareo. Rispetto ai neonati di mamme sottopeso o normopeso, i neonati di mamme sovrappeso o obese prima della gravidanza presentano: a) un peso maggiore alla nascita; e b) il quadruplo di neonati con peso alla nascita $> 4,000$ g e il triplo di macrosomia.

Questi dati confermano nella nostra popolazione l'effetto negativo di sovrappeso e obesità precedenti la gravidanza sugli esiti della gravidanza nelle donne con diabete gestazionale. Programmi di formazione degli operatori e di informazione delle donne in età fertile potrebbero contribuire al miglioramento degli esiti della gravidanza a livello di popolazione.

	Sottopeso	Normopeso	Sovrappeso	Obese	p
Categoria BMI	<18	18-24.99	25-29.99	≥30	–
n	24	394	124	101	–
Età (anni)	35 (32-37)	34 (32-37)	36 (33-38)	34 (31-37)	0.114
Immigrate (%)	16.7	16.8	25.8	18.8	0.162
Primipare (%)	62.5	62.0	47.6	39.6	<0.001
Familiarità DM (%)	25.0	28.2	40.3	45.5	0.002
Progresso DG (%)	55.6	34.7	29.2	44.3	0.189
SG alla diagnosi	27 (26-30.5)	28.5 (27-30)	29 (25-30)	26 (23-29)	<0.001
Glicemia 0 min	82 (76-90)	86 (90-95)	95 (85-102)	97 (91-104)	<0.001
Terapia insulinica (%)	12.5	18	32.3	42.6	<0.001
Incremento peso (kg)	10.4 (8.3-15)	10 (7-13)	8 (5-12.4)	7.6 (3-10)	<0.001
SG al parto	39 (38-40)	39 (38-40)	39 (38-40)	38 (38-39)	0.141
Induzione travaglio (%)	4.6	18.8	23.8	37.4	<0.001
Taglio cesareo (%)	33.3	33.8	36.3	48.5	0.053
Peso neonato (g)	3142 (2775-3305)	3250 (2925-3495)	3288 (2965-3510)	3340 (2990-3640)	0.044
Neonati >4000 g (%)	0	3.1	7.3	11.9	0.012
LGA (%)	0	6.4	10.6	18.8	<0.001
Ipglicemia neonato (%)	0	3.0	2.8	4.9	0.760

Incidenza d'ipoglicemia in nati da madre diabetica ed implicazioni sull'allattamento

G. Giudicatti¹, A. Poloniato¹, M.T. Castiglioni², S. Rosa², A. Caretto³, M. Scavini⁴, N. Dozio⁴

¹Unità di Neonatologia, IRCCS Ospedale San Raffaele Milano (OSR); ²U.O. di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Materno-Infantile, IRCCS Ospedale San Raffaele Milano (OSR); ³Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁴Istituto di ricerca sul diabete, IRCCS Ospedale San Raffaele Milano (OSR)

Introduzione. Nonostante il consenso sulla gestione delle gravidanze complicate da diabete, sia pregestazionale (T1D e T2D) che gestazionale (GDM), i nati da madre diabetica presentano ancora una significativa morbilità.

Scopo. Stimare l'incidenza d'ipoglicemia neonatale nei nati da madre diabetica e studiarne l'effetto sull'allattamento nell'immediato periodo post-natale.

Metodi. Analizziamo un gruppo di donne con T1D, T2D o GDM seguite, dalla gravidanza al parto, presso l'OSR (2010-2013). Distinguiamo l'ipoglicemia neonatale (glicemia <45 mg/dl) dall'ipoglicemia neonatale severa (glicemia < 30 mg/dl), valutate entro le prime 24 ore di vita. L'ipoglicemia è trattata con alimentazione precoce nel primo caso e con infusione EV di destrosio al 10% nel secondo. I fattori predittivi d'ipoglicemia neonatale sono stati identificati mediante regressione logistica multivariata.

Risultati. 410 madri diabetiche (GDM=328; T1D=61; T2D=21). L'ipoglicemia neonatale (64 casi) è significativamente più frequente nei bambini nati da madri con T1D (55.7%) rispetto ai nati da madri con T2D (4.8%) o con GDM (8.8%), p<0.001. Il 33% dei figli di madri con T1D e l'1.2% dei nati da madri con GDM hanno necessitato di infusione EV per la correzione dell'ipoglicemia. Nei neonati con ipoglicemia, sia lieve che severa, si osserva una minore frequenza di allattamento esclusivo al seno (AS) al momento della dimissione rispetto a quelli che non presentano tale complicanza (37.5% vs 65.2%, p<0.001).

Il tipo di diabete, l'HbA1c_{III trimestre} e l'EG al parto sono predittori di ipoglicemia neonatale, al contrario del tipo di parto, dell'aumento ponderale materno in gravidanza e della macrosomia. La degenza in ospedale, sia delle madri che dei neonati, sarà inoltre paragonata in base al verificarsi d'ipoglicemia neonatale.

Conclusioni. L'ipoglicemia neonatale è frequente e più severa nei nati da madre con T1D (1/3 ha richiesto infusione EV) e riduce la frequenza di allattamento esclusivo al seno. Valori di HbA1c_{III trimestre} sub ottimali ed il parto <38 SG sono predittori d'ipoglicemia neonatale. In conclusione, protocolli che prevedono per i nati da madri con diabete un'alimentazione precoce al seno o con latte di banca rispetto al latte adattato, potrebbero ridurre la necessità d'infusione EV di destrosio e aumentare la frequenza di AS nell'immediato post-partum in questi neonati.

Studio osservazionale su caratteristiche ed esiti della gravidanza in donne con diabete pre-gestazionale che hanno partorito in Lombardia nel periodo 2012-2014 (Studio Sweet Baby)

SWEET BABY Collaborative Group

La gravidanza in donne con diabete pre-gestazionale (tipo 1 o tipo 2) è gravata da un eccesso di complicanze materno-fetali e sono necessarie considerevoli risorse sanitarie per garantirne il buon esito. In Italia <50% delle donne con diabete pre-gestazionale ha un controllo glicemico ottimale al concepimento (HbA1c<7% con poche ipoglicemie). Inoltre gli esiti delle gravidanze in donne con diabete pre-gestazionale sono conosciuti solo per pochi centri di riferimento, mancando del tutto dati di popolazione.

Le sezioni lombarde della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) hanno costituito il Gruppo di Lavoro Intersocietario Diabete & Gravidanza con l'obiettivo di lavorare insieme per migliorare l'assistenza in gravidanza alle donne con diabete attraverso l'educazione/informazione delle donne e loro famiglie, la formazione degli operatori sanitari e l'ottimizzazione dei percorsi assistenziali. Il primo obiettivo del Gruppo è stato quello di pianificare la raccolta di dati sulle gravidanze in donne con diabete pre-gestazionale in Lombardia, regione in cui si registrano il 17% delle nascite in Italia.

Lo studio SWEET BABY è uno studio osservazionale retrospettivo che coinvolgerà 17 centri lombardi e che raccoglierà dati su oltre 530 gravidanze in donne con diabete pre-gestazionale che hanno partorito dall'01.01.2012 al 31.12.2014 (i.e., >80% delle gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale attese in Lombardia in quel periodo). Verranno revisionate le cartelle cliniche ambulatoriali/ospedaliere per descrivere le caratteristiche generali delle pazienti a inizio gravidanza, l'andamento della gravidanza (modalità di terapia insulinica, controllo glicemico, ipoglicemie e chetoacidosi) e gli outcomes materni e fetali, e valutare l'impatto della programmazione della gravidanza sugli esiti della gravidanza stessa.

I dati raccolti consentiranno di pianificare strategie di informazione delle pazienti e di formazione per il team diabetologico specifiche per le donne con diabete in età fertile, per migliorare l'assistenza in gravidanza alle donne con diabete pre-gestazionale e per sensibilizzare riguardo all'importanza dell'equilibrio preconcezionale nel diabete di tipo 1 o di tipo 2.

Poster

Topic: Ipoglicemia

Un caso di sindrome ipoglicemica severa con bassa insulinemia

C. Scaranna, A. Corsi, A.R. Dodesini, G. Lepore, R. Trevisan, S. Cassibba

USC Malattie Endocrine e Diabetologia, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La diagnosi differenziale delle sindromi ipoglicemiche è spesso difficile. Riportiamo di seguito il caso di una sindrome ipoglicemica severa associata a valori ridotti di insulina plasmatica.

Caso clinico. R.S., maschio, caucasico, 30 anni, normopeso, è stato ricoverato per coma ipoglicemico. In anamnesi recente paralisi di Bell, trattata con steroidi e acido alfa-lipoico. Nel corso della degenza sono state rilevate ipoglicemie severe e recidivanti (valori glicemici di 30-40 mg/dl), associate a ridotti livelli di insulina (3-4 uU/ml, v.n. 6-27) e c-peptide (1,1-1,6 ng/ml, v.n.: 0,9-4). Escluse la sindrome di Hirata, di Addison, il deficit di GH, alterazioni della funzione epatica e renale e l'ipoglicemia fattizia: anticorpi anti-insulina 2,8% (v.n.: 0-8,5), cortisolo in corso di crisi ipoglicemia 25mcg/dl (v.n. >18), IGF1: 338 ng/ml (v.n. 92-244), transaminasi, creatinina ed esame urine nei limiti, ricerca delle sulfaniluree urinarie negativa. La PET con FDG è risultata negativa per accumuli patologici. La TC dell'addome con mdc ha evidenziato una lesione circoscritta, ben delimitata, di 14,5 mm, alla coda del pancreas. La PET con 68 Ga-DOTATOC ha evidenziato un'elevata densità recettoriale per analoghi della somatostatina a livello della lesione pancreatica. In rapporto all'imaging, alla clinica e ai bassi livelli di insulina è stata quindi dosata la proinsulina plasmatica che, con valore di 75 pmol/l (v.n.: 1,3-3,8), ha permesso di porre diagnosi di proinsulinoma. Il paziente è stato trattato con Diazossido e Octreotide Lar per il controllo delle ipoglicemie e sottoposto a pancreasectomia distale spleen-preserving con risoluzione delle crisi ipoglicemiche e normalizzazione dell'insulinemia e della proinsulinemia. All'esame istologico: tumore neuroendocrino del pancreas con immunostochimica positiva per sinaptofisina, NSE e insulina; focalmente positiva per cromogranina e sinaptofisina.

Conclusioni. Il proinsulinoma è una variante rara di insulinoma da sospettare in pazienti con ipoglicemie recidivanti e valori di insulina e c-peptide ridotti, in assenza di cause farmacologiche o patologiche interferenti.

Ipoglicemia da Levofloxacin

E. Mantovani

Dip. Diabetologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova

P.F., 70 anni, diabetica da circa 15 anni, ipertesa con cardiopatia ischemica in terapia con Glibomet 2,5/400 (1cp × 3/die), normopeso (BMI 23,5). Dopo intervento di duplice BPAC nonché di S.V.A. è stato sospeso l'ipoglicemizzante orale ed iniziata terapia con Humalog (5 Ux 3/die). Dopo alcuni giorni dall'intervento, la paziente, ricoverata per ciclo di riabilitazione, comincia ad accusare tosse ed iperpiressia. Il collega pneumologo fa eseguire un RX torace che dimostra un focolaio bronco pneumonico per cui consiglia di iniziare un trattamento con Levofloxacin (500mg × 1/die). Fino a quel momento compenso glicemico buono con glicata di 6,4% e nessuna ipoglicemia. Il giorno seguente, all'inizio della terapia con Levofloxacin, la paziente accusa una ipoglicemia abbastanza grave e sintomatica (48 mg %) risoltasi con l'assunzione di saccarosio per os 15g, pur avendo assunto la normale quantità di carboidrati e in assenza di ulteriori modificazioni terapeutiche. Dopo qualche ora, la paziente presenta un'altra ipoglicemia (50mg %, sempre capillare). Un prelievo venoso confermava l'ipoglicemia (62 mg %), per cui viene somministrato ancora saccarosio per os (15 g) seguito da glucosio ev. (500ml al 10%) e viene raccomandato al personale infermieristico di non praticare più terapia insulinica fino a nuovo ordine e di monitorare le glicemie capillari. Alcune ore dopo la paziente va nuovamente in ipoglicemia 52 mg % (nessuna variazione terapeutica a parte la sospensione dell'insulina, e normale introduzione di carboidrati nonché abituale attività fisica). Al terzo giorno dall'inizio della terapia antibiotica nuovo episodio di ipoglicemia (46 mg %, confermata da una glicemia plasmatica di 58 mg %). Nel sospetto che le numerose ipoglicemie fossero state scatenate dalla Levofloxacin, la terapia viene sospesa. Dopo alcune ore, le glicemie capillari riprendono a salire (210-230 mg %), e viene ripresa la terapia insulinica precedente. Questo caso conferma che la terapia con Levofloxacin può causare una rara, ma seria sindrome ipoglicemica. In letteratura sono stati segnalati già alcuni casi di ipoglicemia da Chinolonici sia in pazienti diabetici sia in pazienti non diabetici. Questo caso è una conferma che il Chinolonico (Levofloxacin) può causare ipoglicemie.

L'attenzione all'introito di carboidrati del pasto del paziente diabetico ricoverato permette di prevenire le ipoglicemie

G. Marelli, F. Avanzini, V. Vilei

Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate

L'ipoglicemia secondaria ad un inadeguato introito di carboidrati è una evenienza frequente nei pazienti diabetici ricoverati in ospedale in trattamento insulinico.

Obiettivo di questo studio è stato quello di testare un protocollo a gestione infermieristica per la prevenzione delle ipoglicemie in corso di trattamento insulinico sottocutaneo.

Studio. Sono stati valutati 350 pazienti diabetici consecutivi nei quali sono stati analizzati gli episodi di ipoglicemia prima (Gruppo A 84 pz) e dopo l'applicazione del protocollo (Gruppo B 266 pz).

Il protocollo utilizzato prevedeva: 1- la possibilità per il paziente di scegliere cibi sostitutivi per integrare l'eventuale incompleto introito di carboidrati al pasto; 2- in caso di incompleto introito di carboidrati o mancanza di appetito l'insulina veniva somministrata alla fine del pasto in relazione alla effettiva quantità di carboidrati introdotti.

Risultati. La durata della somministrazione di insulina è stata simile nei 2 gruppi, 7 giorni nel Gruppo A e 6 giorni nel Gruppo B. Episodi di ipoglicemia sono stati registrati in 61 pazienti del Gruppo A (72,6%) e in 144 pazienti del Gruppo B (54,1%). Con l'applicazione del protocollo gli episodi ipoglicemici si sono significativamente ridotti, passando da 0.34 ± 0.33 per giorno nel Gruppo A a 0.19 ± 0.30 nel Gruppo B ($p > 0.001$).

Conclusioni. L'applicazione di un protocollo a gestione infermieristica finalizzato a monitorare l'introito di carboidrati al pasto con l'adozione di misure conseguenti è in grado di ridurre gli episodi di ipoglicemia nel paziente diabetico ricoverato.

Poster

Topic: Complicanze

Il Fibrosis 4 Score (FIB4) è un marcatore indipendentemente di malattia cardiovascolare (CVD) e di nefropatia (CKD) in pazienti con diabete di tipo 2F. Martucci¹, S. Perra¹, G. Manzoni¹, M.G. Radaelli¹, A. Oltolini¹, E. Devecchi¹, S. Villa¹, G. Lattuada¹, G. Perseghin^{1,2}¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza; ²Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

Studi epidemiologici hanno già dimostrato che la Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) è associata in modo indipendente sia a CVD che a CKD. Lo scopo di questo studio è stato quello di stabilire se un marcatore surrogato di fibrosi epatica piuttosto che di accumulo ectopico di trigliceridi intra-epatici, chiamato FIB4 e calcolabile sulla base dei valori di età, AST, ALT, e conta piastrinica fosse correlato a complicanze micro e macrovascolari del diabete di tipo 2.

Lo studio è stato eseguito con un approccio trasversale nella popolazione di 1762 pazienti affetti da diabete di tipo 2 che sono affluiti alle visite ambulatoriali presso il nostro servizio in condizioni cliniche stabili in almeno due occasioni dal 1 gennaio 2013 al 30 giugno 2014 e con età mediana di 67 anni e durata di malattia mediana di 10 anni. I valori di FIB4 sono stati calcolati retrospettivamente sulla base dei dati raccolti in cartella in 683 pazienti, le cui caratteristiche antropometriche, ematochimiche e vitali rispecchiavano quelle dell'intera popolazione. La popolazione è stata segregata, in base ai valori di FIB4, in tre categorie: FIB4 < 1.45 (n=431), FIB4 tra 1.45-3.25 (n=212) e FIB4 > 3.25 (n=40).

Lo score di FIB4 più elevato si associava all'età ma non ai parametri antropometrici di adiposità (BMI e circonferenza vita). Nessuna differenza è stata riscontrata tra i tre gruppi rispetto a durata di malattia e terapia e ipocolesterolemizzante ma i soggetti con FIB4 più elevato era più spesso trattati con insulina, con ACE-inibitore e beta-bloccante. I pazienti con score di FIB4 più elevati si caratterizzavano per livelli più alti di glicemia a digiuno ma emoglobina glicosilata, pressione arteriosa sistolica e diastolica, e uricemia non erano differenti. I pazienti con FIB4 elevato si caratterizzavano inoltre per colesterolo totale, colesterolo-HDL ridotto e AST, ALT e GGT significativamente più elevati. Lo score più elevato di FIB4 si associava a CVD (20%, 17% e 32% rispettivamente nei 3 gruppi di FIB4; p<0.001) ed eGFR (CKD-EPI) < 60 mL/min (16%, 36%, 40%; p=0.0001), ma non a microalbuminuria (28%, 30%, 36%; p=0.64), a retinopatia (20%, 17%, 32%; p=0.32) o cancro (14%, 17% e 15%; p=0.59) aggiustando l'analisi per sesso, età, durata di malattia, terapia farmacologica e sindrome metabolica.

In conclusione, l'associazione del FIB4 con CKD e CVD in pazienti con diabete di tipo 2 di lunga durata, supporta l'ipotesi di un ruolo prognostico della fibrosi epatica (calcolata come variabile continua) nell'evoluzione della malattia diabetica.

Il Fatty Liver Index (FLI) è un marcatore indipendentemente di malattia cardiovascolare (CVD) e di nefropatia (CKD) in pazienti con diabete di tipo 2G. Manzoni¹, F. Martucci¹, M.G. Radaelli¹, A. Oltolini¹, E. Devecchi¹, S. Villa¹, S. Perra¹, G. Lattuada¹, G. Perseghin^{1,2}¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza; ²Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

Studi epidemiologici hanno già dimostrato che la Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), stabilita mediante criteri ecografici semiquantitativi e non esprimibili come una variabile continua, è associata in modo indipendente sia a CVD che a CKD. Lo scopo di questo studio è stato quello di stabilire se il FLI, un surrogato della NAFLD calcolabile sulla base dei valori di BMI, circonferenza vita, livelli serici di trigliceridi e GGT fosse correlato a complicanze micro e macrovascolari del diabete di tipo 2.

Lo studio è stato eseguito con un approccio trasversale nella popolazione di 1762 pazienti affetti da diabete di tipo 2 che sono affluiti alle visite ambulatoriali presso il nostro servizio in condizioni cliniche stabili in almeno due occasioni dal 1 gennaio 2013 al 30 giugno 2014 e con età mediana di 67 anni e durata di malattia mediana di 10 anni. I valori di FLI sono stati calcolati retrospettivamente sulla base dei dati raccolti in cartella in 946 pazienti, le cui caratteristiche antropometriche, ematochimiche e vitali rispecchiavano quelle dell'intera popolazione. Come proposto in origine da Bedogni e coll. la popolazione è stata segregata, in base ai valori di FLI, in tre categorie: FLI < 30 (n=117), FLI tra 30 e 60 (n=222) e FLI > 60 (n=607).

Lo score di FLI più elevato si associava all'età, al BMI e alla circonferenza vita. Nessuna differenza è stata riscontrata tra i tre gruppi rispetto a durata di malattia, terapia insulinica, antipertensiva, ipocolesterolemizzante, ed anti-

diabetica, ad eccezione degli agonisti del recettore del GLP1, dei sartanici e dell'allopurinolo che erano più frequentemente utilizzati nei pazienti con score di FLI più elevato. I pazienti con score di FLI più elevati si caratterizzavano per livelli più alti di glicemia a digiuno, emoglobina glicosilata, pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, uricemia, colesterolo totale, colesterolo-HDL, AST e ALT, a prescindere dalla terapia farmacologica in atto. Lo score più elevato di FLI si associava a CVD (24%, 46% e 37% rispettivamente nel gruppo con FLI minore di 30, con FLI compreso tra 30 e 60 e con FLI superiore a 60; $p < 0.001$), microalbuminuria (11%, 38%, 49%; $p < 0.0001$), ed eGFR (CKD-EPI) < 60 mL/min (12%, 26%, 23%; $p = 0.03$), ma non a retinopatia (14%, 19%, 16%; $p = 0.65$) o cancro (10%, 15% e 13%; $p = 0.52$) aggiustando l'analisi per sesso, età, durata di malattia, terapia farmacologica e sindrome metabolica.

In conclusione, l'associazione del FLI con CKD e CVD in pazienti con diabete di tipo 2 di lunga durata, supporta l'ipotesi di un ruolo prognostico della steatosi epatica (calcolata come variabile continua) nell'evoluzione della malattia diabetica.

Il ruolo di B7-1 sui podociti nella nefropatia diabetica

V. Uselli¹, A. Valderrama-Vasquez¹, A. Maestroni¹, R. Bassi², M.A. Niewczas³, F. D'Addio^{1,2}, S. Tezza², M. Ben Nasr², D. Mattinzoli⁴, D. Corradi⁵, L. Buvali⁶, S. La Rosa⁷, G. Finzi⁷, A. Solini⁸, M.P. Rastaldi⁴, P. Mundel⁶, M.H. Sayegh⁹, P. Fiorina^{1,2}

¹Medicine, San Raffaele Hospital, Milan, Italy; ²Nephrology Division, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ³Section on Genetics and Epidemiology, Research Division, Joslin Diabetes Center and Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA; ⁴Renal Research Laboratory, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico & Fondazione D'Amico per la Ricerca sulle Malattie Renali, Milan, Italy; ⁵Department of Biomedical, Biotechnological and Translational Sciences, Unit of Pathology, University of Parma, Parma, Italy; ⁶Nephrology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁷Pathology Department, Ospedale di Circolo, Varese, Italy; ⁸Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ⁹Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston and American University of Beirut, Lebanon

Il diabete di tipo 2 (T2D) sta acquisendo proporzioni ormai epidemiche nel mondo, per questo è diventato quanto mai necessario individuare una nuova strategia terapeutica per il trattamento della nefropatia diabetica. Segni caratteristici della nefropatia diabetica sono il danno podocitario e la conseguente albuminuria, ma al momento non sono disponibili strategie che mirino a prevenire o bloccare la progressione di queste complicanze. In questo studio dimostriamo che la molecola a carattere immunologico B7-1/CD80 svolge un ruolo essenziale nello sviluppo del danno podocitario nella nefropatia diabetica in corso di T2D. L'espressione di B7-1 sui podociti è riscontrabile anche nelle biopsie renali di soggetti con T2D. Studi genetici ed epidemiologici hanno documentato l'associazione di due polimorfismi a singolo nucleotide sul gene di B7-1 con lo sviluppo di nefropatia diabetica. Il nostro studio dimostra anche che alti livelli periferici dell'isoforma solubile di CD28, ligando di B7-1, correlano con la progressione della nefropatia diabetica a insufficienza renale terminale. B7-1 è up-regolato nei podociti *in vitro* quando coltivati in alto glucosio, e l'espressione transgenica ectopica di B7-1 sui podociti induce modificazioni del citoscheletro che possono essere annullate con l'utilizzo di CTLA4-Ig, l'inibitore di B7-1. L'espressione di B7-1 sui podociti è anche indotta *in vivo* in due modelli murini di nefropatia diabetica, e il trattamento con CTLA4-Ig è in grado di prevenire l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina e di migliorare il danno morfologico. In conclusione, l'inibizione di B7-1 rappresenta una nuova potenziale strategia terapeutica per la prevenzione o per il trattamento della nefropatia diabetica.

Transaminasi e alterazioni ecografiche del parenchima epatico in diverse classi di BMI: una curva a U

A. Fanin, A. Benetti, A. Giorgini, L. Folini, A. Zakaria, M. Zuin, A.E. Pontiroli

Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo

Background e obiettivi. I valori delle transaminasi sieriche sono comunemente utilizzati come markers precoci per la diagnosi di numerose patologie epatiche: il loro uso è stato proposto come marcatore non invasivo per la diagnosi di steatosi in pazienti senza segni di altra patologia epatica e sierologicamente negativi. Le patologie metaboliche come obesità, dislipidemia e diabete mellito sono associate indipendentemente ad un rialzo lieve-moderato dei valori di enzimi epatici. Dall'altro lato, la presenza di ipertransaminemia in soggetti magri è descritta in letteratura, specie in pazienti con anoressia nervosa, anche se la prevalenza di questo riscontro è molto variabile e la precisa causa resta poco indagata. Lo scopo di questo studio è di raccogliere dati sui livelli di enzimi epatici e

sullo studio ecografico del parenchima epatico in una popolazione di soggetti italiani che includa pazienti sottopeso, persone sane normopeso e pazienti obesi, e di correlare tali dati con le diverse classi di BMI.

Metodi. Abbiamo raccolto i dati di 1430 pazienti, ottenuti dall'unione di diversi database provenienti da studi su pazienti sottopeso (7.6%), normopeso (16.9%), sovrappeso (3.1%) e obesi (72.2%). I dati raccolti riguardano misurazioni antropometriche, analisi ematochimiche comprendenti enzimi epatici (transaminasi, gammaGT) e il rilievo ad indagini ecografiche di alterazioni del parenchima epatico (iperecogenicità epatica). Gli esami ematochimici sono stati analizzati tutti nello stesso laboratorio.

Risultati. La correlazione tra classi di BMI, valori di ALT, AST e GGT e riscontri ecografici può essere rappresentata visivamente da una curva a U: i pazienti obesi e sottopeso hanno percentuali di valori alterati maggiori rispetto ai soggetti normopeso.

Conclusioni. I valori degli enzimi epatici e l'indagine ecografica potrebbero essere utilizzati come markers di aumentato rischio di comorbidità, non solo in soggetti obesi ma anche in soggetti sottopeso.

miR-21 è indotto dall'alto glucosio cronico e dal glucosio oscillante, e modula la superossido dismutasi-2

L. La Sala^{1,2}, A. Uccellatore^{1,3}, S. Lupini^{1,3}, L. Bucciarelli¹, A. Ceriello^{1,2}, S. Genovese¹

¹IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI), Italia; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spagna; ³Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Razionale. Lo stress ossidativo indotto dall'alto glucosio gioca un ruolo chiave nella patogenesi delle complicanze cardiovascolari del diabete. Studi recenti hanno dimostrato che l'aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) in un ambiente diabetico, oltre al potenziale citotossico, può alterare molti geni sensibili alle variazioni dello stato ossido-riduttivo. I microRNA (o miR), sono piccole molecole di RNA non codificante implicate nella regolazione di numerosi processi biologici, agendo a livello trascrizionale e post-trascrizionale. Con lo scopo di identificare il ruolo dei miRNA nell'alterata risposta ossidante dell'endotelio, abbiamo analizzato l'espressione del miRNA-21 nelle HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) esposte a concentrazioni di alto glucosio cronico e glucosio oscillante ed il suo legame con uno degli *scavengers* che ha un ruolo chiave nella detossificazione dell'anione superossido, la superossido dismutasi-2 (SOD-2).

Risultati. Il miR-21 risponde ad un'alta concentrazione di H₂O₂ (p<0.01) coerentemente con l'aumento dei ROS (p<0.01), indicando che tale miR è sotto il controllo dello stress ossidativo. L'induzione del miR-21 in risposta ad alto glucosio cronico e a glucosio oscillante è elevata (1.5±0.02, p<0.05 e 2.02±0.06, p<0.01 rispettivamente). Simultaneamente con le elevate espressioni di miR-21, i livelli proteici di SOD-2 non mostravano una variazione significativa rispetto al controllo. Questi risultati sono stati revertiti mediante il knockdown del miR-21 che, ha aumentato significativamente la SOD-2 (sia i livelli di mRNA sia di proteina, p<0.01) e ridotto il miR-21.

Conclusioni. Questo studio dimostra che miR-21 blocca il metabolismo dell'anione superossido a perossido di idrogeno inibendo la SOD-2 e stimolando la produzione di un elevato stress ossidativo.

Questionario di autovalutazione per l'identificazione del piede a rischio

L. Rocca, S. Bonfadini, E. Zarra, B. Agosti, U. Valentini

U.O. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia

Tra le complicanze croniche del diabete, quelle del piede sono tra le più costose e invalidanti. L'identificazione del piede a rischio attraverso un corretto screening è in grado di ridurre la comparsa di lesioni e l'incidenza di amputazioni. Le linee guida suggeriscono tempi e modi dello screening; tuttavia la sua applicazione routinaria è spesso parziale.

Scopo. Educare la persona con diabete all'autovalutazione del piede attraverso un questionario ad hoc, sottoponendo ad esame clinico mirato i pazienti a rischio di lesioni.

Materiali e metodi. È stato ideato un questionario di 10 domande (si/no, punteggio 1/0) per la valutazione dei comportamenti e delle condizioni di rischio per lesioni al piede (score basso 0-3, medio 4-6, alto 6-10). Il questionario è stato proposto a tutti i pazienti che accedevano all'ambulatorio in giornate selezionate; la compilazione è stata effettuata nella sala d'attesa prima della visita. Alcuni pazienti, scelti arbitrariamente, sono stati sottoposti a valutazione del piede, identificando la categoria di rischio secondo classificazione IWGDF (International Working Group on Diabetic Foot). I soggetti con pregresse lesioni al piede (8,3%) sono stati esclusi dall'analisi.

Risultati. Sono stati distribuiti 241 questionari a pazienti con DM 2 (150M e 91F;età media 65±4 anni). Due questionari non sono stati compilati (0,8%); per il 92% dei pazienti le domande sono risultate di facile comprensione e rapida risposta (tempo medio complessivo <8 minuti). Le principali difficoltà riscontrate sono state di natura linguistica (4,5%) e visiva (2,9%). Lo screening clinico del piede è stato condotto in 126 pazienti. Dei 106 soggetti in categoria 1 all'ispezione, 54 (51%) avevano ottenuto uno score di basso rischio al questionario. Dei 20 soggetti nelle categorie 2 o 3 all'ispezione, 14 (70%) avevano un punteggio di rischio medio/alto al questionario.

Conclusioni. I dati preliminari mostrano che il nostro questionario è uno strumento di facile e rapida compilazione, buona sensibilità (70%) ed elevato valore predittivo negativo (90%). È necessario ampliare la casistica ed identificare un punteggio differenziato per le diverse domande del questionario, al fine di migliorare la specificità del test. Riteniamo inoltre che il coinvolgimento attivo del paziente attraverso l'autocompilazione del questionario sia di per sé un importante momento educativo.

Da Subito-DE all'implementazione di PDTA interdisciplinare diabetologico-andrologico-cardiologico: un work in progress!!!

P. Desenzani¹, C. Mascadri¹, B. Bonzi¹, M.C. Tusi², A. Delbarba¹, F. Bianchetti³, T. Scalvini¹

¹UOS Diabetologia, P.O. Montichiari-Azienda Spedali Civili di Brescia; ²Amb. Andrologia dell'UOC di Medicina Generale, P.O. Montichiari-Azienda Spedali Civili di Brescia; ³SSVD Cardiologia, P.O. Montichiari-Azienda Spedali Civili di Brescia

È noto che il disturbo erettile (DE) predice la malattia coronarica nei pazienti con diabete di tipo 2, ed il grado di rischio cardiovascolare a cui si associa è proporzionale alla gravità e alla durata della DE. Vari studi evidenziano un chiaro legame tra DE e cardiopatia ischemica e ogni paziente con disturbi della funzione erettile dovrebbe essere considerato come un potenziale paziente cardiopatico sino a prova contraria.

Al fine di individuare il più precocemente possibile tale tipologia di pazienti, dall'inizio di questo anno abbiamo implementato c/o il nostro servizio di Diabetologia un PDTA interdisciplinare diabetologico-andrologico-cardiologico. Il team di diabetologia, comprensivo anche della figura dell'andrologo e del cardiologo, ha concordato di distribuire un questionario validato (IIEF) riguardante la disfunzione erettile a tutti i pazienti diabetici di sesso maschile (età compresa fra i 40 e i 70 anni) che accedono all'ambulatorio al fine di identificare e/o confermare il problema della DE, stabilirne l'insorgenza, la durata e la gravità. Il questionario viene consegnato da parte del personale infermieristico in busta chiusa durante la visita di controllo invitando il paziente a compilarlo ed eventualmente a discuterne con il medico diabetologo. Successivamente i pazienti vengono invitati ad eseguire esami ormonali per escludere cause endocrine del problema (testosterone totale e libero, LH, TSH, PRL) e quindi vengono inviati dal cardiologo per eseguire un test da sforzo cardiovascolare massimale con lo scopo di identificare pazienti con cardiopatia ischemica silente. Una volta eseguita la valutazione cardiovascolare e gli esami ormonali il paziente giunge allo specialista andrologo che esegue una diagnosi differenziale del problema della DE ed implementa opportuna terapia eziologica e/o sintomatica. La possibilità di implementare tale PDTA interdisciplinare è stata resa possibile dalla presenza presso la nostra struttura di un ambulatorio specialistico di Andrologia e dalla disponibilità da parte della Cardiologia del Presidio di predisporre per tale paziente ad elevato rischio cardiovascolare un canale preferenziale per l'esecuzione del test da sforzo. Il personale del Team di Diabetologia insieme con gli Andrologi ed i Cardiologi del Presidio stanno valutando le difficoltà, i possibili miglioramenti e correttivi del PDTA, nonché il grado di customer satisfaction dei pazienti per tale nuovo Servizio messo a loro disposizione.

Tesi

Microbioma e profilo infiammatorio intestinale nel diabete mellito tipo 1: uno studio in biopsie duodenali nell'uomo

A.M. Bolla

Università Vita-Salute San Raffaele, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

L'alterazione di permeabilità intestinale, microbioma e immunità mucosale e la loro complessa interazione potrebbero avere un ruolo nel diabete mellito tipo 1 (DMT1). Questo studio ha l'obiettivo di valutare il microbioma e il profilo infiammatorio intestinale in biopsie della mucosa duodenale di pazienti con DMT1, confrontati con controlli sani (CTR) e con pazienti affetti da celiachia (MC) come controllo di malattia infiammatoria.

74 pazienti sono stati sottoposti a EGDS con biopsia del duodeno distale; 8 pazienti sono stati esclusi per comorbidità. L'RNA è stato estratto, 48/66 campioni sono risultati di alta qualità (15 con DMT1, 15 con MC, 11 CTR, 7 con DMT1 + MC) e sono stati analizzati per la composizione del microbioma con emulsion-PCR e ultra-deep pyrosequencing e per l'espressione genica in Taqman Low Density Array di 90 geni coinvolti nell'infiammazione. Alcuni marcatori infiammatori sono stati confermati mediante analisi immunostochimica su tessuto conservato in formalina.

Il microbioma dei pazienti con DMT1 è risultato diverso dagli altri gruppi, infatti abbiamo osservato, a livello di phyla, un aumento significativo dei Firmicutes e una riduzione dei Proteobacteria e, a livello di classi, un incremento di Bacilli e una riduzione di Clostridi. Anche il profilo di espressione genica è risultato differente nei 4 gruppi. In particolare, nei pazienti con DMT1 abbiamo osservato maggiore espressione di alcuni geni (CCL13, CCR2, IL4R, PTGS2, TLR4, VEGFA, CD68, PTX3, TNF α) rispetto ai CTR (Mann Whitney test, $p < 0.05$); di questi, CD68, VEGFA, PTX3 e TNF α sono risultati significativamente meno espressi nei pazienti con MC rispetto ai CTR. L'analisi immunostochimica infine ha confermato che nei diabetici le cellule positive per PTX3 e TNF α sono più rappresentate rispetto agli altri gruppi, e si localizzano rispettivamente nelle cellule epiteliali endocrine e all'apice dei villi. L'espressione dei marcatori infiammatori nel DMT1 non ha mostrato una correlazione diretta con le alterazioni del microbioma osservate.

I risultati ottenuti in questo studio mostrano che la mucosa duodenale di pazienti con DMT1 presenta delle specificità in termini sia di composizione del microbioma che di profilo infiammatorio. I meccanismi alla base di queste peculiarità sono di cruciale importanza per la comprensione dell'eziopatogenesi del DMT1 e per eventuali future terapie mirate all'intestino.

Ecologia dell'ipoglicemia grave in lombardia. Analisi descrittiva disaggregata: lo studio VIPOPS

A. Braus

Università degli Studi di Milano, Facoltà di Scienze del Farmaco, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera

Introduzione. L'ipoglicemia iatrogena rappresenta una delle complicanze più frequenti del diabete mellito che può condurre all'ospedalizzazione e talora alla morte. Nel decennio 2001-2011 l'ISS ha condotto un'analisi che ha evidenziato che il 3.5% dei ricoveri (su 7.6 milioni nel decennio considerato) è stato generato dalle complicanze acute del diabete. I fattori di rischio sono numerosi, tra di essi concorrono in maniera preponderante soprattutto la terapia ipoglicemizzante, l'età e la durata del diabete o l'attività fisica intensa.

Materiali e metodi. Lo studio VIPOPS si propone di descrivere le caratteristiche, la frequenza e l'andamento temporale degli episodi ipoglicemici che richiedono l'accesso al pronto soccorso in diversi ospedali della Lombardia. L'osservazione degli accessi al PS copre un periodo temporale di tre anni: dal 01/01/2012 al 31/12/2014. I dati raccolti comprendono: età, sesso, tipo di diabete, durata del diabete, tipo di assistenza diabetologica, diagnosi, fattori precipitanti, luogo dove è occorso l'evento, motivo di accesso al PS, esito e destinazione all'uscita dal PS.

L'analisi descrittiva disaggregata si occupa di presentare tutti i dati raccolti stratificandoli per centro e per anno utilizzando distribuzioni di frequenza. L'analisi della varianza è stata condotta con il metodo dell'ANOVA mentre l'analisi della tendenza relativa a tempo e centro è stata condotta utilizzando il modello di Poisson e/o modello quasi-binomiale per centro e anno.

Risultati. Dall'analisi dei dati emerge che la distribuzione degli accessi a PS è significativamente diversa per centro ma si mantiene costante nel tempo. Le distribuzioni di frequenza relative a sesso, età, tipo di diabete ecc. evidenziano che per taluni ci sono differenze statisticamente significative per centro ma non per anno.

Relativamente agli altri parametri analizzati (tipo di diabete, tipo di assistenza diabetologica, durata del diabete) si evidenzia una notevole percentuale di dato non noto che non permette di trarre conclusioni significative.

Conclusioni. Tutte le analisi condotte mostrano che non ci sono particolari tendenze nel corso dei tre anni considerati, mentre sono evidenti per alcune variabili delle differenze statisticamente significative in relazione ai centri.

Studio osservazionale e di intervento di educazione alimentare in donne con pregresso diabete gestazionale a rischio di sviluppo di diabete mellito tipo 2

V. De Mori

Università degli Studi di Milano, Facoltà di Scienze e Tecnologie, Corso di Laurea Magistrale in "Biologia applicata alle Scienze della Nutrizione"

Introduzione. Il diabete gestazionale (GDM) è definito come una condizione di iperglicemia diagnosticata durante il II o III trimestre di gravidanza. Le donne che ne sono affette presentano negli anni successivi un maggior rischio di sviluppare DMT2, sindrome metabolica, alterazioni lipidiche.

Scopo. Valutare la comparsa di anomalie del metabolismo glucidico ed esaminare la correlazione tra i fattori di rischio per tali alterazioni e i parametri rilevati nella popolazione studiata.

Pazienti e metodi. Sono state richiamate 255 pazienti con GDM seguite l'ambulatorio del Diabete Gestazionale dell'Azienda Ospedaliera di Treviglio tra gli anni 2007 e 2011. Sono stati raccolti: anamnesi, dati ematochimici ed antropometrici. È stata consigliata l'esecuzione di un prelievo ematico per dosaggio lipidico ed OGTT 75g per valutare alterazioni del metabolismo glucidico. Inoltre ogni donna è stata invitata a partecipare individualmente a 3 incontri di educazione alimentare, distanziati 3 mesi l'uno dall'altro, in cui venivano valutati lo stile di vita, le abitudini e le conoscenze in ambito nutrizionale.

Risultati. L'OGTT 75g ha evidenziato che il 25% delle donne che hanno aderito (N=88) presentava alterazioni del metabolismo glucidico (follow up medio 5.1 anni). Le donne attualmente diabetiche (8%) mostravano già in gravidanza una glicemia basale maggiore rispetto alle normotolleranti ($p<0.01$). Il BMI elevato e l'eccessivo incremento ponderale in gravidanza sono risultati fattori correlati a livelli di glicemia basale maggiori ($p<0.01$). Le donne fumatrici presentavano parametri antropometrici ed ematochimici alterati ($p<0.05$) rispetto alle non fumatrici. Attraverso un'analisi statistica multivariata, l'età attuale e quella al concepimento sono risultati fattori di rischio per lo sviluppo di intolleranza ai glucidi e DMT2 ($p<0.01$). È stata infine valutata l'efficacia dell'intervento educativo attuato: dopo i 3 incontri il rischio di sviluppo della patologia, calcolato secondo l'algoritmo FINDRISC, è diminuito dal 50% al 36%.

Conclusioni. Lo studio ha permesso di individuare fattori di rischio per alterazioni metaboliche in una popolazione a rischio, al fine di poter realizzare protocolli di prevenzione, anche dopo la nascita del bambino.

Diabete associato alla patologia pancreatica (DM tipo 3C): studio osservazionale prospettico in pazienti chirurgici

A. Gandolfi

Università Vita-Salute San Raffaele, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Oltre all'aumentato rischio di cancro pancreatico nei pazienti con DM, è anche evidente un aumentato rischio di DM in pazienti con diagnosi di cancro pancreatico, suggerendo una forma di DM paraneoplastico ad oggi non ancora ben caratterizzato.

Obiettivo del lavoro è di descrivere caratteristiche cliniche e fattori eziopatogenetici del DM associato a carcinoma duttale pancreatico (DM tipo 3C), identificare predittori di comparsa o remissione del DM post-intervento e di sopravvivenza.

364 pazienti con neodiagnosi di carcinoma duttale pancreatico sono stati ricoverati nell'Unità di Chirurgia Pancreatica dell'IRCCS Ospedale San Raffaele da gennaio 2008 a dicembre 2012.

Alla diagnosi di carcinoma duttale la prevalenza di diabete era 48%: nel 70% dei casi la diagnosi era recente (<48 mesi dalla diagnosi di tumore pancreatico). Il DM tipo 3C era associato ai fattori di rischio del T2DM (età, sesso maschile, familiarità, sovrappeso/obesità), elevato HOMA-IR e ridotto HOMA2B.

La remissione post-chirurgica di DM era predetta da bassa HbA1c all'intervento, marcata insulino-resistenza, gestione del DM con dieta e bypass del duodeno (gastro-digiunostomia palliativa, duodeno-cefalopancreasectomia). La comparsa post-chirurgica di DM era predetta dai fattori di rischio per T2DM, pancreasectomia distale e CT neoadiuvante.

Nei pazienti con pancreasectomia con intento radicale, i predittori di sopravvivenza erano l'alto stadio e grado tumorale e la CT neoadiuvante, ma non un precedente DM o il grado di insulino-resistenza. Nei pazienti operati senza intento radicale (avanzato stadio), fattori prognostici sfavorevoli erano elevati marcatori di infiammazione (neutrofili), basso BMI e povero stato nutrizionale (indice di Onodera).

Il DM tipo 3C nei pazienti con carcinoma duttale ha caratteristiche sovrapponibili al T2DM. Come osservato nella chirurgia bariatrica la remissione post-chirurgica del DM è conseguente a cambiamenti anatomici piuttosto che alla rimozione del tumore. Nei pazienti con basso stadio tumorale i predittori di sopravvivenza sono quelli tumore-correlati, con minore rilevanza dei fattori metabolici per il possibile rischio competitivo della patologia tumorale. Nei pazienti con stadio avanzato di malattia la sopravvivenza è influenzata soprattutto dallo stato infiammatorio e nutrizionale.

Valutazione metabolica dei pazienti affetti da cirrosi epatica candidati a trapianto d'organo: analisi dei parametri di secrezione β cellulare, di insulinoresistenza e valutazione del rischio di sviluppo di carcinoma epatocellulare

V. Grancini

Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Background. Il diabete mellito (DM) presenta un'elevata incidenza in pazienti con cirrosi. Il ruolo rivestito da secrezione e azione insulinica e gravità dell'epatopatia non è ancora chiarito.

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza di alterazioni metaboliche, analizzare la funzione β -cellulare, il grado di insulino-resistenza (IR) e la relazione con HCC in pazienti cirrotici candidati a trapianto con storia negativa per DM.

Materiali e metodi. Valutati 206 pazienti (138M/68F), 76 affetti da HCC, sottoposti a valutazione antropometrica, metabolica basale e a OGTT. Le curve di glucosio/C-peptide sono state analizzate mediante modelli matematici e il grado di IR tramite HOMA-IR e OGIS-2h.

Risultati. 36 pazienti sono risultati normotolleranti (NGT), 69 affetti da intolleranza ai carboidrati o alterata glicemia a digiuno (IFG+IGT) e 101 con DM.

L'incidenza di alterazioni metaboliche aumentava al peggiorare del compenso epatico (DM nel 24.6% dei pazienti in classe A e nel 65.4% dei pazienti in classe B o C, in base a Child Pugh-score). Gli indici di sintesi epatica, quali il colesterolo (160.3 ± 72.4 vs 132.5 ± 44.9 vs 128.3 ± 44.9 ; $P < 0.05$), l'LDL (95.8 ± 64.5 vs 68.9 ± 35.2 vs 65.1 ± 35.7 , $P < 0.05$), l'albumina (3.75 ± 0.5 vs 3.5 ± 0.6 vs 3.4 ± 0.5 , $P < 0.05$), le pseudocolinesterasi (2208.1 ± 373.2 vs 2477.8 ± 314.7 vs 1673.2 ± 172.6 , $P < 0.05$) e la conta piastrinica (124.9 ± 103.8 vs 103.9 ± 68.1 vs 73.1 ± 35.9 , $P < 0.05$) dimostravano una graduale diminuzione passando da NGT a IFG+IGT a DM. All'analisi della funzione β -cellulare è emerso un deficit sia nella 1° fase ($1705,07 \pm 1553,09$ vs $1498,45 \pm 1339,97$ vs $700,99 \pm 859,25$, $P < 0.01$) che nella 2° fase della curva di secrezione insulinica passando da NGT a DM.

L'HOMA-IR aumentava passando da NGT a IFG+IGT a DM (2.86 ± 2.01 vs 4.67 ± 4.75 vs 5.93 ± 7.02 , $P < 0.01$) ed era maggiore nei soggetti HCV+ (5.31 ± 4.63 vs 4.47 ± 6.71 , $P < 0.05$). L'OGIS diminuiva in modo speculare da NGT a IFG+IGT a DM (417.38 ± 77.93 vs 372.39 ± 81.44 vs 352.02 ± 79.48 , $P < 0.01$). Infine, la prevalenza di HCC era maggiore nei soggetti IR (43.5% IR+ vs 28.2% IR-, $P < 0.05$).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da cirrosi il rischio di sviluppare DM aumenta all'aggravarsi dell'epatopatia ed è dovuto alla concomitante presenza di deficit di funzione β -cellulare (1° e 2° fase) e aumentata IR. I soggetti IR sono esposti a maggior rischio di sviluppo di HCC.

Livelli di calcitonina basali e dopo test di stimolo con calcio gluconato in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 ed in trattamento con agonisti del recettore del GLP-1

M.E. Lunati

Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

La somministrazione di Liraglutide, agonista del recettore del GLP-1 (GLP-1R) a lunga durata d'azione, nei ratti è stata associata allo sviluppo di adenomi e carcinomi delle cellule C tiroidee. Nell'uomo, GLP-1R risulta essere espresso ad elevato titolo nelle cellule C affette da iperplasia (CCH) e nei carcinomi midollari tiroidei (MTC). Tuttavia, non sono state riscontrate modificazioni dei livelli basali di calcitonina in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 posti in terapia con Liraglutide.

Allo scopo di individuare un eventuale sviluppo di iperplasia delle cellule C durante trattamento con Liraglutide, nel presente studio sono stati valutati i livelli di CT sia basali (bCT) che dopo test di stimolo con Calcio gluconato (sCT).

Materiali e metodi. Sono stati valutati 26 pazienti (M/F: 9/17; età media: 57.2 ± 10.2 aa), affetti da DM2 e posti in terapia con Liraglutide, al baseline e dopo 1, 3, 6 e 12 mesi di trattamento. Ad ogni valutazione sono stati analizzati bCT, sCT, parametri antropometrici e glicometabolici. L'analisi ecografica della tiroide è stata eseguita al basale e dopo 12 mesi.

Risultati. I valori di bCT si sono mantenuti nei limiti di norma in tutti i pazienti durante l'intero follow-up. Il maggior picco di sCT dopo test di stimolo è stato raggiunto dopo 1 e 3 mesi di trattamento, rispettivamente in maschi e femmine (Maschi: 0 vs 1 mese: 33.8 ± 21.9 vs 45.4 ± 35.4 pg/mL; Femmine: 0 vs 3 mesi: 36.1 ± 42.6 vs 39.1 ± 52.2 pg/mL), con una progressiva riduzione ai controlli a 6 - 12 mesi. La maggiore riduzione dei valori di HbA1c è stata

raggiunta dopo 3 mesi di terapia (0 vs 3 mesi: 7.8 ± 1.3 vs $7.1 \pm 1.1\%$, $P=0.02$), parzialmente persa a 12 mesi (0 vs 12 mesi: 7.8 ± 1.3 vs $7.3 \pm 1.5\%$, $P=0.2$). I valori di BMI e circonferenza vita hanno dimostrato una progressiva riduzione. Le concentrazioni plasmatiche di lipasi sono significativamente aumentate, raggiungendo valori di picco dopo 1 mese (Lipasi 0 vs 3 mesi: 42.3 ± 17.2 vs 89 ± 65.5 U/l, $P < 0.01$). Non si sono registrate differenze significative allo studio ecografico della tiroide pre e post-trattamento.

Conclusioni. La somministrazione cronica di Liraglutide non ha provocato variazioni significative sia di bCT che di sCT. Sebbene i valori di bCT rimangano nei limiti di normalità durante tutta la durata dello studio, le concentrazioni di sCT sono aumentate durante i primi 1-3 mesi di trattamento, e progressivamente diminuite fino a livelli di baseline, in accordo con gli effetti rilevati a livello glicometabolico. Questo andamento indica la possibile presenza di fenomeni di desensibilizzazione recettoriale, in grado di proteggere le cellule C tiroidee dallo sviluppo di CCH.

Il pancreas nel diabete di tipo 1: non solo β ?

R. Indirli

Università Vita-Salute San Raffaele, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Il diabete di tipo 1 (T1DM) è una malattia della β cellula pancreatica: alcune evidenze tuttavia indicano un coinvolgimento anche del tessuto pancreatico esocrino che potrebbe rivelare aspetti patogenetici nuovi. Questo studio ha l'obiettivo di confrontare la funzione pancreatica esocrina in pazienti adulti con T1DM all'esordio (entro 3 mesi dall'inizio di terapia insulinica, *NO*), pazienti con T1DM di lunga durata (superiore a 5 anni, *LS*) e controlli sani (*HC*).

Sono stati valutati quattro parametri di funzione pancreatica: amilasi e lipasi sieriche, elastasi pancreatica fecale ed attività lipasica misurata mediante breath test con trigliceridi misti (MTGT). Sono stati inoltre misurati emoglobina glicata (HbA1c) e C-peptide sierico a digiuno, emocromo con formula leucocitaria, indici infiammatori, indici di stato nutrizionale e calprotectina fecale. Sono stati esclusi segni e sintomi di insufficienza pancreatica severa mediante checklist standardizzata.

Sono stati inclusi 11 pazienti *LS*, 5 *NO* e 10 *HC* comparabili per età e BMI.

In tutti i partecipanti i parametri valutati sono risultati entro i range di normalità. Comunque, in tutti i pazienti diabetici almeno uno dei parametri di funzione pancreatica è risultato inferiore al 25° centile della popolazione di controllo. L'attività lipasica misurata con MTGT, la lipasi sierica e l'elastasi fecale sono diminuite sia nei pazienti *LS* che nei *NO* rispetto ai *HC*. L'amilasi sierica invece è aumentata nei *NO* rispetto ai *HC*, ma diminuita nei *LS*. Dei quattro parametri, solo l'amilasi sierica è risultata significativamente diversa tra i due stadi di malattia ($p 0,0180$). L'attività lipasica al MTGT correla inversamente con i valori di HbA1c ($\rho -0,50$) e direttamente con il C-peptide ($\rho 0,51$). La durata di malattia correla inversamente con l'amilasi su siero ($\rho -0,52$) ma non con la lipasi sierica né l'attività lipasica al MTGT. I tre gruppi non hanno mostrato differenze nella distribuzione delle popolazioni cellulari nel sangue, negli indici infiammatori o nei valori di calprotectina fecale.

Nel T1DM la funzione pancreatica esocrina è ridotta in tutti gli stadi di malattia, anche se i meccanismi sottostanti potrebbero essere diversi tra l'esordio e la malattia di lunga durata. La comprensione del ruolo patogenetico del pancreas esocrino nel T1DM è fondamentale per l'individuazione di nuove strategie terapeutiche e preventive.



Newsletter n. 13

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Direttore:

- Paolo Di Bartolo

Componenti:

- Giuseppe Armentano
- Rocco Bulzomì
- Katherine Esposito
- Edoardo Mannucci
- Andrea Nogara

Consulenti esterni:

- Antimo Aiello
- Riccardo Candido
- Antonino Cimino
- Marina Maggini
- Illidio Meloncelli
- Alberto Rocca
- Giacomo Vespasiani

Consulenti esterni

CORESEARCH:

- Antonio Nicolucci
- Maria Chiara Rossi

Referente CDN:

- Antonio Ceriello

Referente Fondazione:

- Carlo B. Giorda

CONTATTI

Segreteria

Segreteria Nazionale AMD
Viale delle Milizie, 96
00192 Roma
Tel.: 06.7000599
Fax: 06.7000499
segreteria@aemmedi.it

ECM

ecm@aemmedi.it

Eventi

eventi@aemmedi.it

Carissimi,
siamo lieti di annunciare l'imminente lancio della

Nuova campagna raccolta dati annali

Il nuovo database conterrà **10 anni** di storia della diabetologia italiana e sarà una fonte di dati ancora più preziosa del database precedente sia per la valutazione regolare della qualità dell'assistenza sia come fonte di dati a fini di ricerca.

Cosa è importante sapere sulla nuova campagna annali

Che periodo bisogna scaricare?

Ogni centro dovrà esportare il File Dati AMD dal 1 gennaio 2005 alla data dello scarico (entro Marzo 2016).

Come posso scaricare i dati?

Ogni centro può scaricare i dati utilizzando il software di estrazione sviluppato da Me.Te.Da. e fornito da AMD. Se non è già installato sul computer, il software sarà scaricabile gratuitamente dal sito web Annali.

Cosa fare se ho bisogno di assistenza?

Le istruzioni operative, il materiale informativo e i numeri da contattare per eventuale assistenza tecnica saranno a breve disponibili sul sito web Annali.

Cosa fare se non ho partecipato alle edizioni precedenti?

È sufficiente contattare via e-mail la segreteria AMD (segreteria@aemmedi.it) per chiedere di entrare a far parte del network Annali e ricevere il codice centro che garantisce l'anonimato delle informazioni.

Cosa c'è di nuovo rispetto all'edizione precedente?

Gli Annali sono un progetto finalizzato al miglioramento della salute pubblica che si avvale di dati aggregati anonimi "by design". Anche se non strettamente richiesto dalla normativa vigente, AMD ha deciso quest'anno di notificare il progetto ai comitati etici dei centri partecipanti. Questo è stato ritenuto uno step necessario per conferire all'iniziativa il massimo rigore etico e per informare tutti i direttori generali della valenza scientifica e politica del progetto. CORESEARCH (www.coresearch.it), il neo-costituito centro ricerche fondato dal dott. Antonio Nicolucci con sede a Pescara, è stata formalmente incaricata di preparare il protocollo dello studio e di eseguire le procedure di attivazione dei comitati etici di tutti i centri partecipanti.

Chi analizzerà i dati degli Annali?

CORESEARCH, avvalendosi dello stesso team di ricercatori e statistici precedentemente operanti presso il Consorzio/Fondazione Mario Negri Sud, analizzerà i dati degli Annali.

Nuova monografia annali "fenotipo glicemico"

È in previsione di pubblicazione una nuova monografia degli Annali dal titolo "Fenotipo glicemico". Tale monografia rappresenta una vera svolta in quanto prenderà per la prima volta in considerazione non solo l'HbA1c ma anche le glicemie pre- e post-prandiali per la valutazione del compenso glicemico.

Dal punto di vista operativo per lanciare questo progetto è stato necessario:

- Selezionare un campione di centri che scaricano e revisionano regolarmente i dati dell'automonitoraggio (SMBG) utilizzando la cartella clinica informatizzata
- Sviluppare un software di estrazione parallelo al File Dati AMD che esporti i dati scaricati dal glucometro, rendendoli linkabili con il File Dati AMD
- Validare il sistema di lettura e analisi dei dati glicemici



Per quanto riguarda la selezione dei centri eleggibili, sono stati utilizzati i dati della survey AMD intitolata "Indagine sulle pratiche dei servizi di diabetologia inerenti il monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell'adesione del paziente alla terapia". In particolare, sono state utilizzate le seguenti tre domande della survey per catturare l'attitudine dei centri a scaricare e revisionare regolarmente i dati dell'automonitoraggio (SMBG) utilizzando la cartella clinica informatizzata:

1. Revisiona abitualmente i dati dell'SMBG? (Risposta selezionata: SÌ)
2. Quale supporto preferisce per revisionare i dati dell'SMBG? (Risposta selezionata: Cartella clinica informatizzata)
3. Scarica abitualmente i dati del glucometro? (Risposta selezionata: SÌ)

La selezione ha condotto all'identificazione di 31 partecipanti alla survey (Tabella 1).

Tabella 1. I partecipanti alla survey.

	Cognome	Nome	Città	Provincia	Regione
1.	Anichini	Roberto	Pistoia	Pistoia	Toscana
2.	Antenucci	Daniela	Lanciano	Chieti	Abruzzo
3.	Armentano	Giuseppe	Rossano	Cosenza	Calabria
4.	Bogazzi	Anna Rosa	Venaria Reale	Torino	Piemonte
5.	Calcaterra	Francesco	Schio	Vicenza	Veneto
6.	D'Agati	Francesco	Palermo	Palermo	Sicilia
7.	Del Buono	Andrea	Cellole	Caserta	Campania
8.	Di Bartolo	Paolo	Ravenna	Ravenna	Emilia Romagna
9.	Felace	Giuseppe	Spilimbergo	Pordenone	Friuli-Venezia Giulia
10.	Garrapa	Gabriella	Fano	Pesaro e Urbino	Marche
11.	Grosso	Juliette	Castel Di Sangro	L'Aquila	Abruzzo
12.	Lalli	Carlo	Spoletto	Perugia	Umbria
13.	Laudato	Mario	Maddaloni	Caserta	Campania
14.	Lovagnini-Scher	Carlo Augusto	Cusano Milanino	Milano	Lombardia
15.	Magro	Giampaolo	Cuneo	Cuneo	Piemonte
16.	Marchetto	Paolo Emilio	Merano	Bolzano	Trentino-Alto Adige
17.	Masi	Stefano	Nocera Inferiore	Salerno	Campania
18.	Masi	Stefano	Nocera Inferiore	Salerno	Campania
19.	Nuzzi	Annamaria	Alba	Cuneo	Piemonte
20.	Rastelli	Emilio	Riccione	Rimini	Emilia-Romagna
21.	Saitta	Giovanni	Messina	Messina	Sicilia
22.	Saitta	Giovanni	Messina	Messina	Sicilia
23.	Saitta	Giovanni	Messina	Messina	Sicilia
24.	Santantonio	Graziano	Civitavecchia	Roma	Lazio
25.	Spanu	Francesca	Cagliari	Cagliari	Sardegna
26.	Stroppiana	Mauro	Nizza Monferrato	Asti	Piemonte
27.	Suraci	Concetta	Roma	Roma	Lazio
28.	Tonutti	Laura	Udine	Udine	Friuli-Venezia Giulia
29.	Torlone	Elisabetta	Perugia	Perugia	Umbria
30.	Velussi	Mario	Aurisina	Trieste	Friuli-Venezia Giulia
31.	Vinci	Carmela	San Donà' Di Piave	Venezia	Veneto

Questi centri saranno contattati per la creazione del database ad hoc per questa analisi. Ai centri verrà quindi chiesto di:

- ✓ Scaricare il File Dati AMD dal 1 gennaio 2007 alla data dello scarico
- ✓ Scaricare le glicemie con il nuovo software dal 1 gennaio 2007 alla data dello scarico
- ✓ Caricare i dati sul portale Annali

Ulteriori dettagli operativi verranno forniti al momento del contatto.

CORESEARCH ha lavorato in questi mesi su un database campione per:

- ✓ validare il sistema di lettura e classificazione delle glicemie dell'SMBG
- ✓ sviluppare dei nuovi indicatori glicemici da associare ai "classici" indicatori di outcome intermedi dell'HbA1c. Tali indicatori sono riassunti nella tabella 2.

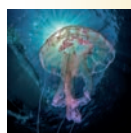
Tabella 2. I nuovi indicatori glicemici.

Indicatore	Modalità di reporting
Numero di misurazioni della glicemia fasting (pre-colazione)	mediana e range (10°-90° percentile)
Numero di misurazioni della glicemia pre-prandiale (pre-colazione + pre-pranzo + pre-cena)	mediana e range (10°-90° percentile)
Numero di misurazioni della glicemia post-prandiale (post-colazione + post-pranzo + post-cena)	mediana e range (10°-90° percentile)
Valore medio della glicemia fasting	mediana e range (10°-90° percentile)
Valore medio della glicemia pre-prandiale	mediana e range (10°-90° percentile)
Valore medio della glicemia post-prandiale	mediana e range (10°-90° percentile)
Episodi di ipoglicemia con valori < 70 mg/dl	% con almeno un episodio mediana e range (10°-90° percentile) numero totale di episodi nel periodo
Episodi di ipoglicemia con valori < 50 mg/dl	% con almeno un episodio mediana e range (10°-90° percentile) numero totale di episodi nel periodo
Episodi di iperglicemia con valori > 300 mg/dl	% con almeno un episodio mediana e range (10°-90° percentile) numero totale di episodi nel periodo

Tutti gli indicatori vengono calcolati in un "periodo indice" che corrisponde ai 3 mesi che precedono la data di misurazione della HbA1c.

In sostanza continua il fermento attorno alle at-

tività Annali che speriamo, con il contributo di tutti, possa continuare a rappresentare un importante progresso scientifico e culturale per il mondo diabetologico e non.



PIEMONTE

F. Travaglino, E. Massimetti - Biella
G. Bargerò - Casale Monferrato
C. B. Giorda, L. Marafetti, E. Nada - Chieri
A. Chiambretti, R. Fornengo, F. Capano - Chivasso
G. Magro - Cuneo
M. Comoglio, G. Micali - Moncalieri
A. Ozzello - Pinerolo
A. Nuzzi, E. Fraticelli - Alba-Bra

LOMBARDIA

A. Cimino, U. Valentini - Brescia
N. Musacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino
G. Marelli - Desio
L. Sciangula, E. Barfi - Mariano Comense
G. Testori, P. A. Rampini - Milano
G. Mariani - Milano

VENETO

G. P. Beltramello, A. Pianta - Bassano del Grappa
D. Fedele, G. Sartore - Padova
F. Mollo - Rovigo
R. Mingardi, F. Trevisan - Vicenza

FRIULI VENEZIA GIULIA

M. A. Pellegrini - Udine

LIGURIA

A. Corsi A. Agliarolo - Genova
L. Corsi - Chiavari
G. Viviani, A. Durante, V. Albanese - Genova

EMILIA ROMAGNA

A. Sforza, G. Corona - Bologna
V. Manicardi, M. Michelini - Montecchio Emilia
D. Zavaroni, U. De Joannon - Piacenza

TOSCANA

M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
R. Miccoli - Pisa
A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagioni - Prato
F. Baccetti - Massa Carrara

MARCHE

P. Fogliani, E. Tortato - Fermo
G. Vespasiani - San Benedetto del Tronto

LAZIO

F. Chiaromonte - Roma
S. Leotta, C. Suraci, L. Fontana - Roma
C. Cocelli, A. Sabbatini - Palestrina
L. Morviducci - Roma
R. Bulzomi, M. Rovere - Roma
E. Forte - Gaeta

ABRUZZO

P. Di Berardino, P. Romagni - Atri
J. Grosso, F. De Marco - Castel di Sangro
R. Iannarelli, A. E. Giuliani - L'Aquila
D. Antenucci - Lanciano
V. Paciotti - Avezzano

MOLISE

A. Aiello - Campobasso

CAMPANIA

G. Corigliano C. De Fazio - Napoli
S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone - Napoli
S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino - Napoli
V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
M. Ciotola - Napoli
L. Improta - Napoli
A. Dei Buono V. Starnone - Celliole (CE)
G. Clemente P. Calatola - Salerno

PUGLIA

M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
S. Albano, M. Sciarrafia - Taranto

CALABRIA

G. Perrone - Reggio Calabria
G. Pipicelli - Soverato
G. Armentano, S. Filippelli - Rossano Calabria

SICILIA

IM. Di Mauro - Catania
D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
P. Pata, T. Mancuso - Messina
C. De Francesco - Catania

SARDEGNA

M. Songini, M. B. Carboni, M. Piras - Cagliari
A. Corda - Iglesias
A. Gigante, A. Cau - Nuoro



La rete di ricerca

Newsletter n. 29 ottobre 2015

Cari amici,
prima di darvi il consueto aggiornamento sull'attività della Rete dobbiamo introdurvi una importante novità.

Il ruolo di Direttore della Rete di Ricerca è ora affidato al Professor Domenico Cucinotta, che si avvale della stretta collaborazione della dr.ssa Giuseppina Russo nell'attività di coordinamento e direzione della stessa. Il passaggio di consegne non altererà lo spirito della Rete, garantendo una continuità nelle attività svolte fino ad oggi.

DYDA 2 TRIAL

Dei 21 centri partecipanti, 15 sono stati attivati nel periodo da luglio a settembre, dei 6 centri mancanti all'appello, 2 verranno sicuramente attivati nel mese di ottobre mentre gli altri 4 hanno subito rallentamenti dovuti ai loro Comitati Etici in fase di ricostituzione. Ad oggi, sono stati arruolati 16 pazienti dai servizi del dr. Cioffi (Trento), del dr. Giorda (Chieri), del dr. De Cosmo (S. Giovanni Rotondo) e del dr. Agliarolo (Genova). Il rallentamento nel reclutamento dei pazienti è da imputarsi ai criteri di inclusione ecocardiografici che richiedono un MFS (midwall shortening) \leq di 15% e un RWT (spessore relativo di parete) \geq 0.42. L'individuazione dei soggetti con tali criteri sarebbe stata di più facile realizzazione se si fosse portata avanti un'adeguata attività di pre-screening già da molto tempo prima dell'attivazione del centro. Tale attività purtroppo non è stata portata avanti correttamente da tutti i centri coinvolti.

In data 05/10 si è tenuta un'audio conferenza dello Steering Committee per cercare di trovare delle soluzioni. Sono stati tutti concordi nell'affermare che il lavoro di "stimolo" più grosso va fatto nei confronti degli ecocardiografisti che devono essere istruiti a fare i calcoli dei parametri a tappeto su tutti i pazienti diabetici in visita. Il dr. Cioffi si occuperà di contattare personalmente tutti gli ecocardiografisti per aiutarli in tale attività. Il dr. Giorda si occuperà invece di chiamare i diabetologi, per supportarli nella selezione dei possibili pazienti, sia attraverso la ricerca dei soggetti con una pressione diastolica media elevata (che si è visto essere un predittore di un MFS \leq di 15% e di un RWT \geq di 0.42), sia mettendoli in grado di effettuare il calcolo dei parametri richiesti su un ecocardiogramma esibito dal paziente. Entrambi lavoreranno poi ad una newsletter con tutti i suggerimenti, che verrà inviata a tutti i centri coinvolti.

Vi ricordiamo che una volta abilitati a partire, sarà cura del centro studi ANMCO fornire il materiale per la randomizzazione di 4 pazienti oltre al trial master file. Di volta in volta sarete poi monitorati per le esigenze di materiale aggiuntivo. Nel ricordarvi l'importanza di un impegno attivo nel reclutare i pazienti restiamo a vostra disposizione per ogni dubbio.

STUDIO GENIR

Ad oggi il reclutamento sta procedendo a rilento, soprattutto per problemi legati alla sottomissione ai Comitati Etici. Dei 14 centri coinvolti, solo 4 sono attivi e stanno arruolando e nello specifico sono i centri di Cucinotta (Messina), Giorda (Chieri), De Cosmo (S. Giovanni Rotondo) e Aiello (Campobasso). È necessario avviare rapidamente il reclutamento dei pazienti, dal momento che il contratto con il laboratorio Exacta prevede una tempistica ben definita per eseguire le analisi richieste. Verrà quindi inviata una mail di sollecito a tutti i centri, illustrando la loro situazione attuale e ribadendo che, come più volte ricordato, le pratiche di sottomissione del protocollo ai Comitati Etici è a carico del singolo centro, anche se si resta a disposizione per qualsiasi supporto o chiarimento.

Proprio per la necessità di partire al più presto con lo studio verrà data una *deadline* ed entro fine mese verrà richiesto di avere notizie definitive circa la situazione di ciascun centro

in termini di Comitato Etico e tempistica per attivazione del centro. Laddove questo non fosse possibile, i centri verranno sostituiti definitivamente da altri centri che in passato avevano dimostrato interesse nello studio. Noi restiamo a completa disposizione per rispondere ad eventuali obiezioni mosse dai Comitati Etici nel tempo più breve possibile in modo da agevolare gli sperimentatori nell'avvio dello studio.

Vi rammentiamo di seguito le fasi principali per l'avvio dello studio:

Come verrà attivato il centro?

Una volta ottenuto il parere favorevole dal Comitato Etico è necessario darne notizia alla Rete di Ricerca. Vi verrà inviato un modulo che andrà completato e che permetterà l'attivazione del centro. Nel modulo ci sono le informazioni sul servizio che verranno trasmesse al laboratorio Exacta, che invierà entro una settimana i kit di laboratorio. Nel modulo andrà anche specificato il numero di pazienti che saranno arruolati dal centro (sono previsti almeno 30 pazienti a servizio). Con i kit, verrà inviato anche un manuale con tutte le procedure di esecuzione e imballaggio degli esami per il laboratorio centralizzato. Una parte degli esami andranno spediti tramite corriere in tempo reale, mentre un'altra parte andrà conservata in freezer e raccolta poi a fine di tutte le visite di screening.

CRF e raccolta dati

Le CRF saranno elettroniche, non appena il servizio verrà attivato verrà fornita ai Principal Investigator e ai collaboratori una password per accedere ad un'area riservata dedicata all'inserimento dei dati. Vi verrà fornito un manuale utente in cui ci saranno tutte le indicazioni per il corretto utilizzo delle CRF ed il corretto inserimento dei dati. Le CRF saranno stampabili e potranno essere così allegate come source document alle cartelle dei pazienti. Nell'area dedicata troverete anche altri documenti utili allo studio da poter scaricare e visionare come il protocollo, copia del Modulo di Consenso Informato, copia del Questionario sull'Attività fisica e del Diario Alimentare.

Per qualsiasi dubbio restiamo a vostra completa disposizione per fare in modo che questo importante progetto di ricerca vada avanti nel modo migliore.

Contatti

Domande e quesiti relativi al Laboratorio e all'esecuzione o alla conservazione esami: numero verde Exacata 800250120 attivo dal lun al ven dalle 9.30-12.30 e dalle 14.30 alle 16.30

Domande relative all'inserimento dei dati in CRF:

Piero Guida (pieroguida@libero.it)
Elisa Nada RicercaAMD@gmail.com

Domande relative ai pazienti e al protocollo:

Giuseppina Russo (Giuseppina.russo@unime.it)
Domenico Cucinotta (domenico.cucinotta@unime.it)

Se siete interessati al protocollo o ad avere informazioni aggiuntive potete scriverci alla mail della Rete di Ricerca (RicercaAMD@gmail.com).

SVILUPPI FUTURI STUDIO ACCEPT D

Lo studio ACCEPT D ha vissuto sino ad oggi una fase di stallo, poiché il promotore era il Consorzio Mario Negri Sud. Tuttavia, poiché lo studio è interessante e la raccolta dei dati è già arrivata a 5 anni, si sta cercando una soluzione per trovare un nuovo promotore. Nel frattempo, chiediamo ai servizi partecipanti di continuare a svolgere la loro attività di ricerca rac-

colgiendo accuratamente i dati nelle CRF, mantenendoli presso i propri centri senza spedirli più al Consorzio Mario Negri Sud fino a nuove disposizioni. Anche i data manager devono portare a termine la loro attività di raccolta dati in CRF come da accordi contrattuali, che continueranno ad essere rispettati.

PUBBLICAZIONI FUTURE

Abbiamo sottomesso a Plos One il terzo lavoro sui dati dello studio Subito DE scritto dal dr. Giovanni Corona dal titolo "Sexual dysfunction in type 2 diabetes at diagnosis: progression over time and drug and no-drug correlated factors".

La dr.ssa Giuseppina Russo sta lavorando ad un nuovo articolo sulla disfunzione beta cellulare con i dati emersi dallo studio Beta Decline.

Il dr. Carlo Giorda con l'ausilio del dr. Antonio Nicolucci sta invece lavorando ad un nuovo articolo sui dati dello studio Hypos 1.

Vi ricordiamo che, come in atto da tempo, quando si lavora ad un articolo come gruppo di studio AMD, vi è la possibilità di usufruire della piattaforma web riservata, nella quale l'articolo viene posto in visione per un tempo limitato a tutti gli autori, e dove vi è la possibilità di intervenire lasciando commenti prima della submission definitiva alle riviste.

Questo strumento importante non serve solo agli autori come mezzo di confronto, ma anche alla Rete di Ricerca stessa perché si ha così la possibilità di monitorare in tempo reale l'attività di scrittura dei lavori e di tenerne traccia. Vi preghiamo quindi, nell'ottica di avere un database aggiornato delle pubblicazioni, di segnalarci eventuali lavori da voi scritti che non trovate citati sul sito di aemmedi.

Riceverete a breve delle raccomandazioni utili relative alla submission di articoli sulle riviste scientifiche. Si richiede a chi si prende l'incarico di corresponding author di seguire nel dettaglio le norme editoriali della rivista verso la quale si tenta la submission, soprattutto nella parte relativa ai fee dovuti per la pubblicazione, nell'ottica di agevolare anche la segreteria AMD nel successivo pagamento.

Se sei un nuovo socio o se hai interesse a prendere parte alle attività di Ricerca e vuoi avere informazioni su come fare per entrare nella Rete di Ricerca ti ricordiamo di essere a completa disposizione per qualsiasi dubbio o necessità all'indirizzo della Rete di Ricerca ricercaAMD@gmail.com.

A breve verrà istituita sul sito AMD una Survey per poter valutare l'interesse ad effettuare progetti futuri in cui ci sarà la possibilità di imparare a fare ricerca passando per le varie fasi dalla conoscenza degli studi alla lettura degli articoli fino alla partecipazione ai lavori.

Buon lavoro a tutti!

Domenico Cucinotta
Giuseppina Russo
Elisa Nada

Fondazione AMD - Viale delle Milizie, 96 - 00196 Roma
Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99

<http://www.aemmedi.it>

Coordinamento rete: dott. Carlo Giorda, dott.ssa Elisa Nada
Diabetologia - Via De Maria 1, Chieri (TO)
Tel. 011 94293312 - E-mail: ricercaAMD@gmail.com

CDN News

NEWS in pillole dal CDN



Il portale di DIA&INT è "alle porte"

Sarà online entro la fine di novembre il portale di DIA&INT! piattaforma informatica attraverso la quale tutti i soci potranno contribuire attivamente alla raccolta di informazioni utili al progetto di AMD di valorizzazione della specificità e della unicità della diabetologia e del team diabetologico.

DIA&INT vuole affermare il ruolo, insostituibile, in una moderna applicazione del Chronic Care Model, della diabetologia, dando valore alle sue attività ed ai suoi processi, misurandone il rispettivo impatto sugli obiettivi assistenziali.

È così che AMD potrà proporre alle Istituzioni una revisione costruttiva dei LEA e delle attività/prestazioni erogabili in ambito diabetologico, che risponda sempre più ai principi della moderna e multidimensionale appropriatezza.



Passaggio a progettista Senior

Si è svolto lo scorso giugno (Vietri sul Mare) un nuovo Corso Base Formazione Formatori AMD "Lavorare in Team" con l'obiettivo di consentire il ricambio generazionale e l'aggiornamento continuo dell'Albo Scuola AMD e potenziare le risorse umane finalizzate all'impiego nel progetto "Appropriatezza". I partecipanti sono stati 30 e tutti ne hanno apprezzato qualità, utilità ed organizzazione dell'evento. Nell'ambito di tale Corso, inoltre, è stata data la possibilità a 8 Progettisti Formatori: A. Chiavetta, L. De

Candia, C. Giovannini, S. Leotta, L. Richiardi, D. Richini, L. Sciangula e N. Visalli di passare a Progettisti Senior dopo aver completato l'iter di progressione di carriera.

Il CDN ha approvato ed emesso in data 10 Luglio 2015 la versione n° 8 dell'Albo Formatori.

Il Referente per il CDN "Scuola AMD"
Giuliana La Penna

Nella prossima NEWS



La nuova composizione dei Gruppi di AMD



Eventi nazionali



Il censimento nazionale delle strutture diabetologiche



Ti è piaciuta la newsletter? L'hai trovata utile?

Hai suggerimenti?

Scrivi a: info@aemmedi.it



Gruppo Terapia Iniettiva

Lipodistrofie e fattori di rischio associati nei pazienti diabetici insulino-trattati



A cura di Sandro Gentile e Felix Strollo

s.gentile1949@gmail.com

Recentemente Al Ajlouni et al. hanno pubblicato un articolo⁽¹⁾ su una casistica di 1090 diabetici di tipo 2 insulino-trattati circa la frequenza di lipodistrofia (LD), argomento spesso trascurato dai diabetologi e dai loro team, nonostante questa complicità della terapia insulinica sia nota da molto tempo ed esistano numerose evidenze sul rapporto tra LD e scarso controllo metabolico. Nel paper citato gli autori confermano una prevalenza del 37,3% di LD e una significativa associazione tra LD e una serie di parametri quali il sesso femminile, basso livello culturale, alto BMI, lunga durata della terapia del diabete e dell'uso di insulina, l'uso di aghi più lunghi (8-12 mm) e in particolare la mancanza di rotazione dei siti di iniezione.

Gli autori sottolineano che la variabilità nella prevalenza di LH in diversi studi può essere correlata alla mancanza di un esame sistematico delle sedi di iniezione nei diabetici insulino-trattati. Va tuttavia sottolineato che tale variabilità può essere dovuta anche ad altri fattori, ad esempio all'esperienza del medico o dell'infermiere e alla mancanza di una

metodologia chiara e validata su come cercare le LH, visto che queste lesioni presentano caratteristiche morfologiche piuttosto variabili per dimensioni, consistenza e sporgenza dal piano della pelle. La tabella 1 riporta i dati da un nostro studio condotto da 4 operatori sanitari esperti e 4 non esperti che hanno cercato le lipodistrofie cutanee in 60 casi di soggetti diabetici che presentavano tali lesioni precedentemente accertate mediante ecografia. I risultati documentano (Tabella 1) come la capacità diagnostica differisce significativamente tra i due gruppi di investigatori ed è influenzata dalle caratteristiche morfologiche delle LH.

Un fattore estremamente importante per la formazione di LD è anche il riutilizzo più volte dello stesso ago, aspetto che nell'articolo di Al Ajlouni et al. viene dimenticato. L'insulina iniettata in aree di LD provoca una elevata frequenza degli episodi ipoglicemici inspiegabili e grande variabilità glicemica impossibile da eliminare anche cambiando lo schema di trattamento con insulina^(2,3). Poiché il training educativo dei pazienti sulle tecniche d'iniezione in individui con LD si è dimostrato efficace nel ridurre in modo significativo queste alterazioni cutanee e le loro conseguenze metaboliche⁽⁴⁾, si consiglia di cercarle sistematicamente nei diabetici insulino-trattati o, al contrario, nei soggetti con ipoglicemia frequenti e/o ampia variabilità glicemica inspiegabili andrebbe verificata la presenza di LD come spiegazione delle alterazioni del controllo glicemico e di riaddestrare i pazienti.

Il secondo punto dell'articolo Al Ajlouni et al. che merita una riflessione è la classificazione di lipodistrofia

Tabella 1. Capacità cumulativa di riconoscimento LH da parte di operatori sanitari esperti e non esperti in relazione al tipo e alle dimensioni delle lesioni lipoipertrofiche di 60 soggetti in cui queste erano state precedentemente diagnosticate mediante ecografia.

Diagnosi di lipoipertrofia						
Operatori Sanitari	Inesperti			Esperti		
	No LH	Si LH	p	No LH	Si LH	p
Diagnosi si/no n. (%)	39 (65)	21 (35)	<0.001	9 (15)	51 (85)	<0.001
Tipo di Lipoipertrofia						
Piana	69%	29%	<0.01	37%	63%	<0.01
Sporgente	29%	71%	<0.01	0%	100%	<0.01
LH Diametro (cm, M±SD)	4.1±1	5.8±1.2	<0.001	4.0±.9	4.8±1.4	0.034



Figura 1. Lipoipertrofia (LH) alla coscia destra (a) e lipoatrofia (LA) al braccio sinistro (b).

in tre gradi. Nella descrizione di lipodistrofia in cui sono messi insieme lipoipertrofia (LH) (grado 1 e 2) con lipoatrofia (LA) (grado 3) e tutti sono definiti come lipoipertrofia. LA è una lesione cicatriziale atrofica del tessuto adiposo e le due lesioni cutanee, LH e LA presentano morfologia (Figura 1) e patogenesi molto diverse.

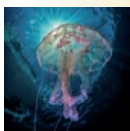
LH è provocata principalmente da fattori meccanici come il riutilizzo dell'ago e la non rotazione delle sedi di iniezione di insulina⁽²⁾, come pure dell'insulina come fattore di crescita⁽⁵⁾, mentre la LA sarebbe associata con fattori immuno-allergici e infiammatori locali⁽²⁾ e/o l'uso di preparati di insulina scarsamente purificati⁽⁶⁾. Questa distinzione è particolarmente importante dal punto di vista clinico, perché l'insulina iniettata nelle aree di LA ha potenzialmente molta più possibilità di pungere il tessuto muscolare e causare gravi ipoglicemie.

MESSAGGI CHIAVE

1. Insegnare ai pazienti ad usare aghi corti, ad usarli una sola volta e a ruotare sempre le aree di iniezione per evitare la formazione di lipodistrofie.
2. Cercare sistematicamente le lipodistrofie in tutti i soggetti diabetici all'atto della visita periodica per le complicanze.
3. Utilizzare la vista ed il tatto, palpando sia superficialmente che in profondità ed usando la tecnica del pizzicotto per rilevare aree cutanee ispessite da lipoipertrofia piane.

BIBLIOGRAFIA

1. Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol Metab* 30:13(2), 2015; e20776. doi: 10.5812/ijem.20776. eCollection 2015.
2. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* 39(5):445-53, 2013.
3. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro, V, Carucci I et al. Metabolic consequence of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48:121-5, 2011.
4. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Translational Endocrinol* 1:145-150, 2014.
5. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 4:661-7, 2003.
6. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 9:225-31, 2010.



Gruppo di Medicina di Genere News n. 3



Differenze di genere nella relazione tra indicatori del processo di cura del diabete ed eventi cardiovascolari



A cura di Gabriella Piscitelli, Milano
per il Gruppo Donna

gabriella.piscitelli@tiscali.it

La malattia diabetica aumenta in modo significativo il rischio di ospedalizzazione e la mortalità associate a malattia cardiovascolare. Fattori organizzativi e l'aderenza alle linee guida riducono significativamente questo eccesso di rischio, con tuttavia differenze di genere le cui ragioni non sono del tutto chiarite.

Lo studio osservazionale retrospettivo, recentemente pubblicato da Seghieri e Coll. su *The European Journal of Public Health*, ha valutato se l'aderenza ad un processo standardizzato di qualità nella cura del diabete sia in grado di predire ugualmente nel genere maschile (M) e femminile (F) il rischio di prima ospedalizzazione o la mortalità in relazione a selezionati eventi cardiovascolari⁽¹⁾.

Casistica e Metodi

Lo studio è stato condotto utilizzando la banca dati dell'agenzia di sanità della regione Toscana in 91826 pazienti residenti (46167 M/ 45659 F), identificati come diabetici nel 2006, che soddisfacessero i seguenti criteri di selezione: 1) dimissioni da qualsiasi ospedale della regione con codice di diagnosi di diabete; 2) almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici 3) diagnosi di diabete certificata.

Gli *outcomes* di interesse includevano: 1) ospedalizzazione con diagnosi primaria o secondaria di infarto miocardico acuto (AMI), o ictus cerebrale (IS), o insufficienza cardiaca congestizia (CHF), o amputazione degli arti inferiori (LEA); 2) mortalità da qualsiasi causa durante o dopo la prima ospedalizzazione per qualsiasi dei suddetti eventi. Sono stati classificati come eventi cardiovascolari maggiori (MACE) la prima ospedalizzazione o mortalità dopo ospedalizzazione per qualsiasi dei suddetti eventi cardiovascolari, escludendo per ciascun evento i pazienti con precedenti ospedalizzazioni per quel specifico evento, ma includendo i pazienti con ospedalizzazione per altri eventi.

Per ogni paziente è stato valutato come variabile binaria (0,1) un indice composito di aderenza alle linee guida – GCI – durante l'anno 2006 che includeva una valutazione annuale di HbA1c ed almeno due valutazioni tra esame oculistico, misurazione del quadro lipidico e microalbuminuria.

L'effetto della aderenza al GCI sul rischio di ospedalizzazione e mortalità da AMI, IS, CHF, LEA e MACE durante un periodo di 6 anni (1 Gennaio 2007-31 Dicembre 12) è stato valutato nei due generi mediante regressione di Cox. Il rischio di MACE è stato anche valutato mediante analisi di Kaplan-Meier. Età, indice di co-morbilità di Charlson, unità di cura locale, GCI, terapia ipoglicemizzante e *drug prescription index* sono state utilizzate come covariate nell'analisi dei dati. In tutte le analisi il livello di significatività è stato posto al 5% ($p < 0.05$); gli intervalli di confidenza (CI) sono stati calcolati al 95%.

Risultati

L'aderenza alle linee guida è stata lievemente superiore nelle donne che negli uomini (30.1% vs. 29.2%; $p = 0.004$) con una differenza di genere significativa riguardo al pattern prescrittivo di antidiabetici orali, insulina, ASA (più frequenti negli uomini) e di terapia ipoglicemizzante combinata (orale + insulina) ed antiipertensiva (più frequenti nelle donne).

L'analisi di Cox (Tabella 1) ha dimostrato negli uomini una correlazione significativa tra aderenza alle linee guida e riduzione del rischio di prima ospedalizzazione per AMI, CHF e LEA, e del rischio di successiva mortalità per AMI, con una riduzione del rischio del 16%, 13%, 34% e 33%, rispettivamente. Nelle donne diabetiche invece, l'aderenza al GCI ha avuto un impatto significativo solo sull'ospedalizzazione per CHF (rischio ridotto del 18%) e sulla mortalità dopo ospedalizzazione per IS (rischio ridotto del 33%).

È stata inoltre evidenziata una associazione statisticamente significativa tra aderenza alle linee guida e riduzione del rischio di ospedalizzazione dopo MACE sia negli uomini (-15%) che nelle donne (-11%), confermata dall'analisi di Kaplan-Meier (log-rank: $p < 0.0001$ negli uomini, $p < 0.004$ nelle donne). L'aderenza alle linee guida non ha avuto tuttavia un impatto significativo sulla mortalità dopo MACE nei due generi.

Conclusioni

Lo studio conferma l'affidabilità del GCI come fattore predittivo per il rischio cardiovascolare nel paziente

Tabella 1. *Rischio di prima ospedalizzazione e mortalità dopo eventi cardiovascolari durante 6 anni in uomini e donne diabetici in funzione dell'indice di aderenza al GCI.*

Evento	Prima ospedalizzazione				Mortalità dopo la prima ospedalizzazione			
	M (N = 46 167)		F (N = 45 659)		M (N = 46 167)		F (N = 45 659)	
	Nr di eventi	HR (95% CI)	Nr di eventi	HR (95% CI)	Nr di eventi	HR (95% CI)	Nr di eventi	HR (95% CI)
AMI	1673	0.84 (0.75-0.94)*	1164	0.97 (0.85-1.10)	181	0.67 (0.47-0.96)*	199	1.00 (0.72-1.38)
IS	2016	0.95 (0.85-1.04)	1449	0.98 (0.87-1.10)	201	0.74 (0.53-1.03)	212	0.67 (0.479-0.95)*
CHF	1029	0.87 (0.76-0.99)*	1153	0.82 (0.72-0.94)*	208	0.96 (0.69-1.30)	263	0.91 (0.67-1.22)
LEA	382	0.66 (0.51-0.84)*	158	1.10 (0.77-1.54)	61	0.97 (0.51-1.77)	44	0.88 (0.41-1.78)
MACE	3559	0.85 (0.79-0.90)*	4623	0.89 (0.83-0.96)*	513	0.83 (0.68-1.02)	591	0.89 (0.73-1.08)

* Statisticamente significativo (P < 0.05);

AMI: infarto miocardico acuto. HR: adjusted hazard ratio (rischio relativo stimato con regressione di Cox dopo aggiustamento per età, indice di Charlson, unità di cura locale, DPI e tipo di terapia antidiabetica). IS: ictus cerebrale. CHF: insufficienza cardiaca congestizia. LEA: amputazione degli arti inferiori. MACE: eventi cardiovascolari maggiori.

diabetico, pur con alcune evidenti differenze di genere e tra i diversi *outcomes* considerati.

L'osservazione che solo circa un terzo della popolazione in studio è risultata aderente alle linee guida indica che vi sono ampie opportunità di miglioramento nella cura del paziente diabetico, indipendentemente dal genere.

Nell'insieme i risultati indicano un maggiore correlazione tra aderenza al GCI e riduzione di rischio cardiovascolare nell'uomo che nella donna. Le differenze di genere osservate nella popolazione in studio sembrerebbero nell'insieme indicare uno svantaggio per il genere femminile, specialmente riguardo ai rischi correlati ad AMI. Esse tuttavia non sembrano rispecchiate per quel che riguarda gli eventi CHF e MACE: l'aderenza al GCI, infatti, ha ridotto significativamente in entrambi i generi il rischio di ospedalizzazione sebbene non quello di mortalità per CHF e MACE.

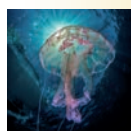
MESSAGGIO CHIAVE

Il GCI, un indice composito di aderenza alle linee guida per la cura del diabete, è un fattore predittivo significativo per outcomes cardiovascolari (ospedalizzazione e mortalità post-evento) nei pazienti diabetici, con alcune evidenti differenze di genere in relazione ai diversi eventi.

Queste osservazioni contribuiscono ad incrementare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei responsabili delle politiche sanitarie verso gli aspetti legati alle differenze di genere nella definizione degli indicatori di aderenza alle linee guida valutati negli studi di popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Seghieri C, Policardo L, Francesconi P, Seghieri G. Gender differences in the relationship between diabetes process of care indicators and cardiovascular outcomes. Eur J Public Health 2015 Sep 5. pii:ckv159. [Epub ahead of print].



News tematiche



A cura di Roberta Manti

leonardimanti@virgilio.it

Valutazione della variabilità glicemica tramite CGM (Continuous Glucose Monitoring) in pazienti diabetici in emodialisi: risultati da uno studio italiano

2 febbraio 2015 (Congresso Medico) – I pazienti affetti da diabete di tipo 2 sottoposti a trattamento emodialitico cronico mostrano una più alta morbilità e mortalità rispetto ai pazienti non diabetici principalmente per maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari che, secondo diversi autori, potrebbe essere messa in relazione a repentine fluttuazioni della glicemia (variabilità glicemica). È noto infatti che l'insufficienza renale terminale è caratterizzata da un lato da una minore sensibilità all'insulina (dovuta principalmente allo stato uremico), dall'altro da una maggiore predisposizione all'ipoglicemia (anche asintomatica) correlata all'alterazione del metabolismo dell'insulina.

Attualmente, nella maggior parte dei soggetti diabetici, il controllo glicemico viene effettuato tramite il dosaggio della emoglobina glicata e l'automonitoraggio glicemico capillare; è tuttavia risaputo che l'HbA_{1c} non può essere considerata marker affidabile per il controllo glicemico in pazienti sottoposti a trattamento dialitico in considerazione della frequente concomitanza di anemia con necessità di emotrasfusioni o terapia con fattori stimolanti l'emoiesi, come già commentato in una news pubblicata su questo sito⁽¹⁾, mentre l'automonitoraggio (con metodo HGT), produce dei valori puntiformi della glicemia in momenti specifici della giornata e – anche se può dare qualche informazione in più rispetto all'HbA_{1c} sulla variabilità glicemica – è limitato dal numero di determinazioni effettuate al giorno.

I sistemi di monitoraggio glicemico continuo (CGM, *Continuous Glucose Monitoring*), dispositivi capaci di monitorare in modo continuativo i livelli interstiziali di glucosio, potrebbero rappresentare un valido strumento per stimare il controllo glicemico in pazienti sottoposti a emodialisi (HD), ma le esperienze a riguardo sono ancora limitate. Al fine di chiarire l'andamento del controllo glicemico tramite CGM in pazienti dializzati il Dott. M. Gai (Torino) e coll. hanno condotto uno studio recentemente pubblicato sulla rivista *Blood Purification*⁽²⁾.

Sono stati arruolati nello studio 12 pazienti diabetici (9 maschi) in trattamento emodialitico trisettimanale (età media $61,8 \pm 13,9$ anni; durata media del trattamento emodialitico $42,7 \pm 37,6$ mesi) a cui veniva posizionato un sistema di CGM (iPro™ 2 Professional CGM Medtronic Mini Med, Northridge, CA; USA) per la durata di 6 giorni. I pazienti partecipanti allo studio utilizzavano come schema terapeutico per il controllo della glicemia un trattamento insulinico sostitutivo di tipo basal bolus (analoghi dell'insulina ai pasti e insulina glargine prima di coricarsi).

Lo studio ha dimostrato, attraverso il grande numero di rilevazioni fornite dal CGM, che in fase intradialitica si registra un picco glicemico minimo, che nel 50% dei casi si manifesta a 200 minuti dall'inizio della seduta dialitica con una riduzione del 50% della glicemia. Il picco glicemico minimo, descritto attraverso la mediana dei valori dei singoli pazienti è risultato di 79 mg/dl (min 45 mg/dl, max 138 mg/dl). È stato inoltre possibile rilevare 2 casi di ipoglicemia asintomatica intradialitica che non era stata identificata dalla routinaria misurazione della glicemia ad inizio e fine seduta. In fase postdialitica, preprandiale, il CGM ha evidenziato un picco iperglicemico, che si manifesta nel 50% dei casi intorno ai 150 minuti (2.30 ore) dalla fine della seduta emodialitica, con un aumento glicemico in media del 29% rispetto alla glicemia iniziale. L'osservazione del periodo notturno non ha individuato differenze statisticamente significative tra il giorno di dialisi e il giorno di non dialisi.

In conclusione, lo studio ha documentato che nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo il CGM si è dimostrato uno strumento appropriato per valutare la variabilità glicemica intra- e interdialitica, suggerendo l'opportunità dell'elaborazione di sistemi di monitoraggio glicemico continuo in HD, collegati eventualmente ai monitor di dialisi. Si tratta peraltro di uno studio pilota, che potrebbe tuttavia aprire la strada a studi successivi, con campioni di numerosità maggiore, capaci di porre in correlazione la mortalità dei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo con il controllo della variabilità glicemica in emodialisi.

Infodiabetes, news del 24 giugno 2013

- 1) <http://www.infodiabetes.it/news/single/1/stabilita%25C3%25A0-dei-livelli-di-emoglobina-in-pazienti-diabetici-affetti-da-insufficienza-renale%253A-analisi-del-gruppo-placebo-dello-studio-treat/>
- 2) *Blood Purif* 2014;38(1):68-73. doi: 10.1159/000362863. Epub 2014 Oct 7
<http://www.karger.com/Article/Abstract/362863>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300368>

Sicurezza ed efficacia degli agonisti del GLP-1 nei pazienti con diabete tipo 2 ed insufficienza renale terminale in trattamento dialitico

2 marzo 2015 (Congresso Medico) – I GLP-1 agonisti sono una classe di farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2, nel quale si sono dimostrati uno dei presidi terapeutici più efficaci e sicuri. Tuttavia, il loro uso nei pazienti con insufficienza renale risulta limitato a pochi studi e, attualmente, non hanno indicazione all'utilizzo nei pazienti con diabete e insufficienza renale avanzata o in dialisi. A tal fine è stato condotto uno studio pilota⁽¹⁾ che ha valutato l'efficacia nel controllo glicemico e il rischio di ipoglicemie del GLP-1 analogo liraglutide nei pazienti con diabete tipo 2 e malattia renale allo stadio terminale. In aggiunta, è stato valutato l'effetto dell'emodialisi sui livelli plasmatici di liraglutide.

In questo studio giapponese, recentemente pubblicato sulla rivista *PLoS One* (1), sono stati inclusi 10 pazienti con diabete

di tipo 2 e malattia renale all'ultimo stadio. Liraglutide è stata somministrata alla dose giornaliera di 0,6 mg o 0,9 mg al dì per via sottocutanea. Per valutare l'efficacia del farmaco sono state analizzate le concentrazioni plasmatiche medie di glucosio misurate mediante monitoraggio in continuo, la deviazione standard, l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), l'area sotto la curva e la durata dei periodi di iperglicemia (>180 mg/dl) e ipoglicemia (<70 mg/dl). Per valutare gli effetti del trattamento dialitico sulla liraglutide sono state valutate le concentrazioni plasmatiche del farmaco e alcuni parametri di farmacocinetica (concentrazione plasmatica massima, t_{max} , area sotto la curva concentrazione-tempo).

L'emodialisi non ha avuto alcun effetto sui parametri farmacocinetici di liraglutide. Allo stesso modo, liraglutide si è dimostrata efficace e sicura anche nei pazienti con insufficienza renale terminale in trattamento dialitico, non avendo la dialisi influenzato i livelli medi di glucosio, l'area sotto la curva, la durata dei periodi trascorsi in iperglicemia (>180 mg/dl) o in ipoglicemia (<70 mg/dl) e la frequenza degli episodi ipoglicemici. Tuttavia, si sono osservate in corso di dialisi variazioni significative della variabilità glicemica come dimostrato dagli aumenti del MAGE e della deviazione standard dopo somministrazione di liraglutide.

Lo studio suggerisce che liraglutide è efficace, sicura e ben tollerata anche nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale allo stato terminale sottoposti a dialisi. L'emodialisi non sembra influenzare il profilo farmacocinetico del farmaco e non è stato richiesto alcun aggiustamento della dose. Se ulteriori studi confermassero queste evidenze i GLP-1 agonisti potrebbero nel prossimo futuro trovare indicazione anche nei pazienti con diabete, insufficienza renale terminale e trattamento dialitico.

PLoS One 2014 Dec 19;9(12):e113468.

- 1) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25526642>
- 2) <http://www.plosone.org/article/abstract?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0113468&representation=PDF>

Utilizzo di pompa insulinica di ultima generazione con sistema CGM integrato e grado di soddisfazione per il trattamento in pazienti affetti da diabete tipo 1

A cura del Gruppo AMD Psicologia e Diabete

4 maggio 2015 (Congresso Medico) - È noto in letteratura che la soddisfazione per il trattamento si associa ad un miglior controllo glicemico. Pochi studi hanno indagato il

grado di soddisfazione per il trattamento e gli aspetti psicosociali in soggetti affetti da diabete tipo 1 nel passaggio da una terapia insulinica multiniettiva (MDI) o con microinfusore di vecchia generazione, a microinfusori di ultima generazione con integrato monitoraggio continuo della glicemia (CGM).

La Dott.ssa Katharine D. Barnard (Southampton, United Kingdom) e coll. hanno condotto un sondaggio per valutare il grado di soddisfazione in diabetici tipo 1 che facevano uso di pompa insulinica di ultima generazione (LGPI) con sistema CGM integrato, afferenti a 141 centri di cinque paesi (Inghilterra, Francia, Germania, Olanda e Svizzera), che avevano effettuato in precedenza terapia insulinica o di tipo multiniettivo o con microinfusore di vecchia generazione. Sono stati inclusi nello studio 356 persone, reclutate con metodo random, di età compresa fra 12 e 79 anni, età media 38.4 anni (DS:16.1), durata del diabete 19.1 anni (DS: 13.3), 59% di sesso femminile, 58% con precedente trattamento MDI, rispondenti a specifici criteri di eleggibilità (diabete tipo 1, età > 12 anni, uso di LGIP da almeno tre mesi). Il grado di soddisfazione alla terapia è stato misurato analizzando le risposte ad un questionario inviato on line a ciascun paziente, previo consenso informato, composto dal questionario sul grado di soddisfazione alla terapia insulinica (ITQS) integrato da item specifici all'uso di LGIP. La maggior parte degli intervistati (83%) ha risposto che LGIP è migliore della precedente modalità di erogazione di insulina: "molto meglio" (65%), "un po' meglio" (18%) indipendentemente dall'età, ed il 95% avrebbe raccomandato l'uso di LGIP ad altri. La complessità della terapia con microinfusore era percepita, specialmente nei pazienti più anziani, come una naturale difficoltà del periodo di transizione dalla MDI. In merito al controllo metabolico il 47% riportava una glicemia a digiuno < 7.0 mmol/L (126 mg/dL) ed il 30% compresa tra 7.0-9.0 mmol/L (126-162 mg/dL).

I risultati dello studio suggeriscono che l'utilizzo di pompa insulinica di ultima generazione (LGPI) con sistema CGM integrato in pazienti affetti da diabete tipo 1 è percepito come miglior metodo di erogazione dell'insulina indipendentemente dall'età e si associa ad ampia soddisfazione per il tipo di trattamento; gli autori riconoscono tuttavia alcuni limiti dello studio, quali l'impossibilità di verificare l'accuratezza del dato metabolico, di conoscere la reale frequenza all'uso di CGM (che influenza, secondo i dati della letteratura, il compenso metabolico) e la valutazione del grado di soddisfazione prima e dopo terapia con microinfusore.

J Diabetes Sci Technol 2015 Mar;9(2):231-6. doi: 10.1177/1932296814567893. Epub 2015 Jan

- 1) <http://dst.sagepub.com/content/9/2/231.abstract>
- 2) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591855>

Ricordo di un amico



L'undici novembre del 2015 il Dott. Giovanni Cicioni, che fu il Primo Presidente AMD della Regione Umbria, ci ha lasciati. Aveva compiuto 65 anni e da 4 era in pensione. I suoi familiari, nell'annunciare la sua scomparsa sui manifesti, hanno scritto: **Uomo Giusto**. Credo di poterlo

confermare (la nostra conoscenza e la nostra amicizia duravano da più di 40 anni): tutte le azioni e i comportamenti di Giovanni erano ispirati da un desiderio di non prevaricazione, di rispetto delle idee degli altri, ma, non per questo, di rinuncia nel portare avanti i suoi progetti.

Mente intelligentissima e vivace, aveva organizzato il Servizio di Diabetologia della ASL2, di cui era responsabile, al meglio. Con l'aiuto dei suoi collaboratori e con i medici di medicina generale, aveva condotto uno studio di prevenzione primaria sul Diabete Mellito della Provincia di Terni (PRAETER) di notevole spessore epidemiologico e si era impegnato al massimo per informatizzare la cartella clinica diabetologica (fu il primo in Umbria, insieme al Servizio di Diabetologia di Perugia,

a riuscirci). Insieme all'Associazione dei Diabetici, a cui aveva dato un nuovo slancio, si fece promotore di numerose iniziative a sostegno dei bisogni delle Persone affette da Diabete, sia in ambito locale, sia regionale.

Nel 2007 a Monastier partecipammo al Corso di Formazione per Tutor (fu una bella esperienza, da cui ne uscimmo con la sensazione di essere entrati a far parte della grande famiglia AMD). Tanti ricordi, tanti viaggi insieme, tante discussioni vivaci (la più lunga per tutta la durata del viaggio di ritorno da Torino a Terni, alcuni anni fa, su quello che la cronaca di allora proponeva).

Anche se era uscito dal servizio attivo, aveva in mente idee e iniziative e non aveva nessuna intenzione di restare con le mani in mano. Purtroppo, ha dovuto ben presto iniziare una sfida contro il "malefico" e si è arreso solo quando l'ultima briciola del suo corpo è stata inghiottita. Ci mancherai, a me e a tutti quelli (colleghi, pazienti, conoscenti) che hanno avuto il privilegio di conoscerti e di apprezzarti.

Augusto Travaglini
Past President AMD Umbria

Tutto il Consiglio Direttivo dell'AMD dell'Umbria nella persona della Presidente, Cecilia Marino, è vicino ai familiari a cui esprime il cordoglio più sincero e sentito

Ciao Giovanni





Checklist per la revisione di un lavoro destinato al Giornale di AMD

<i>1^a Pagina</i>	SI	NO
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave (MAX 5) in italiano e inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 <i>2^a Pagina (riassunto)</i>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 <i>Testo del lavoro</i>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e Metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e Metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione Standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 <i>Bibliografia</i>		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Per il confezionamento dei lavori si rinvia alle *Norme per gli autori* consultabili sul sito www.giornalediaemmedi.it.