

XIX Congresso Intersocietario regionale AMD Abruzzo, SID Abruzzo-Molise 2009

Progetto Dia.Ter.Web. Un'originale applicazione della trasmissione telematica dei dati di pazienti diabetici ricoverati in RSA utilizzando piattaforme informatiche.

M. Pupillo, A. De Luca, C. Di Florio, D. Antenucci, A. Minnucci, G. Angelicola, A. Bosco, R. Fresco, G. Di Marco

U.O.C. di Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione dello S.O. di Lanciano - ASL LancianoVasto

Scopo. Il progetto **Dia.Ter.Web** ha la finalità di facilitare, integrare ed ottimizzare un percorso assistenziale, tramite Web, che preveda la cooperazione tra la struttura diabetologica ed il territorio, in particolare con le RSA che gravitano nell'ambito della U.O.C. di Malattie endocrine del Ricambio e Nutrizione dello S.O. di Lanciano, per ottenere la migliore gestione della patologia diabetica

Materiali e metodi. Per il progetto sono state utilizzate piattaforme software interattive unidirezionali: *CareLink* (Sistema database sicuro online) usato per l'invio dei dati dalla RSA alla Diabetologia ed *EuroTouch* (Software medico gestionale, dedicato alla memorizzazione e alla elaborazione dei dati clinici e dell'autocontrollo, per la gestione dei pazienti diabetici) usato per l'invio della prescrizione terapeutica dalla Diabetologia alla RSA.

Attraverso tali piattaforme il medico ha la possibilità di monitorare a distanza l'autocontrollo domiciliare di persone anziane, ospiti di residenze assistite che, a causa di patologie invalidanti, non possono temporaneamente o permanentemente recarsi presso una sede ambulatoriale diabetologica.

Quattro strutture residenziali su sei identificate hanno dato la loro disponibilità a partecipare allo studio pilota.

Le suddette strutture sono state dotate del software *CareLink* in grado di scaricare, analizzare e inviare i dati del controllo glicemico dei pazienti insulino trattati.

Tale sistema è stato usato dalla U.O.C. di Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione dello S.O. di Lanciano in una applicazione originale, rispetto alla canonica, prevalentemente legata alla trasmissione dei dati dei microinfusori, dei sensori e dei glucometri.

Risultati preliminari. L'inizio della trasmissione dei dati è iniziata il giorno 06/08/2009

I contatti sono stati in totale 34. (10 in entrata e 24 in uscita)

Discussione. La risposta da parte del personale medico ed infermieristico delle RSA attivate, è stata eccellente e la trasmissione dei dati è stata effettuata con facilità e con continuità.

Le difficoltà incontrate sono state prevalentemente tecniche (ADSL, client non adeguati, scarsa dimestichezza con sistemi informatici del personale).

Conclusioni. Tale metodica: riduce il tempo di trasferimento dei dati di diversi dispositivi diagnostici; identifica in modo più semplice e rapido schemi e problemi che i diari cartacei personali o il software del glucometro da soli non rileverebbero; ottimizza gli adeguamenti della terapia e permette con maggiore rapidità di misurarne gli esiti.

Benefici. Rende più semplice ed efficace il lavoro tra i team dei due livelli assistenziali.

Per il team diabetologico: possibilità di ordinare i dati registrati dai dispositivi; possibilità di ridurre al massimo i possibili errori conseguenti all'aggiustamento terapeutico.

Per gli operatori delle RSA: maggiore consapevolezza degli operatori nei confronti della terapia; maggiore motivazione e ridotto timore nella gestione della terapia insulinica.

Il futuro è già presente...

Progetto argisim-intesa, primi risultati

D. Antonucci

U.O.C. di Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione dello S.O. di Lanciano - ASL LancianoVasto

La sindrome metabolica rappresenta una condizione di elevato rischio di diabete, e la prevalenza di essa supera il 24% nella popolazione adulta. Numerose evidenze scientifiche documentano l'efficacia della correzione degli stili di vita nella prevenzione del diabete tipo II in soggetti a rischio elevato di malattia. La sola prescrizione dell'esercizio fisico e di una corretta alimentazione produce scarsi risultati. Il metodo del counseling si è rivelato efficace nel produrre cambiamenti comportamentali.

Il coinvolgimento interattivo di professionalità sanitarie delle cure primarie e secondarie, insieme a laureati in scienze motorie, potrebbe creare sinergie e meccanismi virtuosi di responsabilità tra i cittadini, volte alla acquisizione di stili di vita salutari, con riduzione del bisogno di cure, della spesa sanitaria, e miglioramento della qualità e della attesa di vita.

Il progetto ARGISIM-INTESA (Arginiamo la Sindrome Metabolica con l'Integrazione tra Servizi di assistenza) nasce come proposta di un modello di Clinical-governance per la preven-

	Basale	3 mesi	Ä	p
Peso medio	91,64705882	87	-4,6 ± 3	0,0000
BMI	32,97	31,28	-1,6 ± 1	0,0001
C Vita	102,24	99,76	-2,4 ± 3	0,004
H/C Vita	1,50	1,53	+0,1 ± 0,030	0,001
PA Sist	128,59	117,00	-11 ± 15	0,005
PA Diast	76,53	73,59	-37 ± 7	0,09
Diab Risk Scr	10-->21			

zione primaria del diabete tipo2, con programma di counseling e percorsi strutturati e guidati di attività fisica.

Si svolge nell' area regionale del Sangro Aventino, ASL di Lanciano, e vede impegnati un gruppo di 8 medici di Medicina Generale, un diabetologo, una infermiera, un laureato in scienze motorie. Nel periodo gennaio-giugno 2009 sono stati arruolati 29 soggetti (9F, 6M) di età media 48,7 aa, con Sindrome metabolica secondo i criteri ATPIII.

Sono stati misurati al basale i parametri antropometrici (Peso, BMI, circonferenza vita) ed ematochimici (Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia) oltre al punteggio del grado di rischio di sviluppare diabete (questionario Findrisc). Dopo 3 mesi di trattamento con attività motoria (aerobica e di resistenza, con sedute della durata di 40' per 3 volte a settimana), e counseling (singolo al basale e di gruppo dopo 1 mese), è stata ottenuta una riduzione significativa del peso, del BMI, della circonferenza vita e del rapporto Ht/circ. vita, nonostante la piccola numerosità del campione di popolazione (su 29 soggetti arruolati, 15 avevano concluso, a giugno, i 3 mesi di trattamento) vedi tabella.

La riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata ai limiti della significatività statistica, la diastolica non si è modificata in maniera significativa. A 6 mesi è prevista la rivalutazione del profilo lipidico e glicemico.

Nascere da madre diabetica a pescara, dati 2008: l'esperienza di una collaborazione interdisciplinare

P. Di Fulvio¹⁻², P. Fusilli³, G. Formoso¹⁻², B. Perrone³, L. Cucco¹, P. Cicioni³, E. Di Vera⁴, V. Palladoro⁴, C. D'Incecco³, A. Consoli¹⁻².

¹Servizio di Diabetologia, Ospedale Civile di Pescara

²Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio di Chieti

³Unità Operativa di Neonatologia, Ospedale Civile di Pescara

⁴Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Civile di Pescara

L'aumento dell'incidenza dell'intolleranza glucidica in donne in età fertile costituisce un problema di salute emergente, in relazione alla crescente globalizzazione e all'aumentato rischio che le donne con storia di Diabete Gestazionale (GDM) hanno di sviluppare Diabete Mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia.

Le principali complicanze materne in corso di GDM sono la pre-eclampsia e la maggiore frequenza di taglio cesareo e i neonati possono presentare le stesse complicanze del diabete pregravidico, pertanto lo screening per GDM rappresenta uno

strumento fondamentale per ridurre la morbilità materna e perinatale.

Nel nostro Servizio di Diabetologia dell'Ospedale Civile di Pescara, il Team Diabete e Gravidanza si occupa delle gestanti dalla diagnosi al follow-up dopo il parto, passando per il counseling multidisciplinare e la collaborazione con le equipe delle Unità di Ginecologia e Ostetricia e di Neonatologia; con quest'ultima abbiamo voluto analizzare i dati relativi alla casistica delle nascite presso la nostra struttura nell'anno 2008. Su oltre 2500 nati nell'Ospedale Civile di Pescara, più di 80 (circa 3,2%) erano da madre diabetica. Il 65%, rappresentato da nati da madri diabetiche che avevano ottenuto un ottimo compenso glicometabolico in gravidanza, è stato ricoverato routinariamente al Nido, con valori glicemici e parametri auxometrici nei range di normalità e senza problematiche di salute; per il 35% dei bambini, le cui mamme non avevano raggiunto completamente gli obiettivi glicemici, invece è stato necessario il ricovero presso la T.I.N a causa di patologie correlate alla disregolazione glicemica gestazionale. Inoltre l'età gestazionale media rilevata era significativamente inferiore, con un'incidenza di oltre il 60% di Sindrome da Distress Respiratorio che ha spesso richiesto la correzione mediante ventilazione flusso-sincronizzata.

I nostri dati confermano quindi che il buon controllo glicometabolico della mamma durante la gestazione ha sicuri effetti sulla salute del neonato alla nascita e che l'attiva collaborazione tra le unità operative permette di raggiungere meglio questi obiettivi.

La variante r84 del gene di trib3 si associa ad insulino resistenza selettiva in vitro ed aterosclerosi precoce in vivo

G. Formoso¹⁻², P. Di Tomo³, S. Di Silvestre³, P. Di Fulvio¹⁻², A. De Marco¹, A. Giardineli³, N. Di Pietro³, C. Pipino³, V. Trischitta⁴, G. Sesti⁵, A. Pandolfi³, A. Consoli¹⁻²

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento e Centro di Eccellenza per lo Studio sull'Invecchiamento, CeSI, Università G. d'Annunzio, Chieti

²Servizio di Diabetologia, Ospedale Civile "Spirito Santo" Pescara

³Dipartimento di Scienze Biomediche e Centro di Eccellenza per lo Studio sull'Invecchiamento, CeSI, Università G. d'Annunzio, Chieti

⁴IRCCS Istituto Mendel, Università La Sapienza, Roma e IRCCS San Giovanni Rotondo.

⁵Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Græcia, Catanzaro

L'insulina può esercitare azioni vascolari sia pro- che anti-aterogene. Una plausibile spiegazione di questo duplice effetto potrebbe essere rappresentata da uno stato di insulino resistenza selettiva che determina la perdita dell'equilibrio esistente tra le due principali vie di trasduzione del segnale insulinico. Infatti, l'inibizione selettiva della via IRS1/PI3-chinasi/Akt/eNOS porta da un lato alla diminuzione della capacità dell'ormone di stimolare il rilascio di Ossido Ni-

trico (NO) e di indurre vasodilatazione e, dall'altro, ad una maggiore attivazione di MAPKinas con conseguente potenziamento della azione stimolante dell'insulina sulla replicazione cellulare e sulla espressione di molecole di adesione leucocitaria. Un inibitore endogeno dell'azione insulinica, TRIB3, è in grado di legare Akt, impedendone la fosforilazione e deprimendo quindi la trasduzione del segnale insulinico PI3-chinasi dipendente. Recentemente abbiamo identificato la variante R84 di TRIB3 che è più efficace rispetto al controllo (variante Q84) nell'attività di inibizione, si associa ad insulino-resistenza ed, in vivo, ad infarto del miocardio in età precoce. Per caratterizzare ulteriormente l'ipotesi dell'insulino resistenza selettiva, abbiamo valutato, in vitro, l'impatto funzionale della variante R84 di TRIB3 sulle vie pro-aterogene di trasduzione del segnale in cellule endoteliali umane (QQ) o naturalmente portatrici della variante in omo o in eterozigosi (RR, QR). In cellule RR e QR la capacità dell'insulina di stimolare la produzione di NO dopo stimolo sia acuto che cronico era compromessa. Inoltre, mentre in cellule QQ la fosforilazione di MAPK e del suo upstream MEK era minima allo stato basale ed aumentava significativamente solo dopo stimolazione insulinica, in cellule RR e QR la fosforilazione di MAPK e MEK era massima già allo stato basale e non ulteriormente stimolabile dall'insulina. In seguito a stimolo con insulina, i livelli proteici e l'esposizione sulla membrana cellulare delle molecole di adesione VCAM-1 ed ICAM-1 e l'adesione leucocitaria aumentavano significativamente rispetto al basale in cellule QQ, mentre in cellule RR e QR i livelli proteici e l'esposizione di VCAM-1 ed ICAM-1 e l'adesione leucocitaria risultava massima già allo stato basale e non era ulteriormente stimolabile dall'insulina. Per riscontrare se queste alterazioni molecolari osservate in vitro potessero avere un riscontro clinico, abbiamo valutato l'associazione tra la variante R84 e lo spessore dell'intima-media (IMT) in 430 soggetti non diabetici. L'IMT risultava aumentato in soggetti portatori della variante rispetto ai soggetti di controllo ($p=0.03$). I nostri dati dimostrano che la variante R84 di TRIB3 ostacola selettivamente l'azione vasodilatante dell'insulina rafforzando l'ipotesi che una insulino resistenza selettiva nell'endotelio può contribuire allo sviluppo delle complicanze macrovascolari del diabete.

Tiazolidinedioni e metabolismo osseo

P. Romagni, V. Montani, G. Fiore, B. Raggiunti, P. Di Berardino.

U.O di Diabetologia, P.O. di Atri ASL Teramo.

Introduzione. I Tiazolidinedioni esercitano il loro effetto ipoglicemizzante stimolando l'attività del PPAR-gamma (peroxisome proliferator activated receptor gamma), presente abbondantemente nel muscolo scheletrico, nel tessuto adiposo e nel fegato, determinando riduzione della resistenza all'insulina a livello dei tessuti periferici. Tuttavia, PPAR-gamma viene espresso anche in una serie di altre cellule, tra cui le cellule della linea staminale mesenchimale (MSC) nel midollo osseo. Questi precursori possono differenziarsi in diverse linee cellulari, tra cui gli adipociti e gli osteoblasti, fondamentali per la formazione di osso nuovo. Anche se il meccanismo di perdita di osso da glitazone non è del

tutto chiaro, può derivare dalla stimolazione del PPAR-gamma a livello delle cellule staminali mesenchimali differenziandosi preferenzialmente in adipociti piuttosto che in osteoblasti, proprio come avviene con la perdita di osso correlata all'età. Un altro meccanismo possibile potrebbe essere legato all'effetto inibitorio sulla biosintesi di estrogeni ed androgeni. Recenti studi *in vitro* hanno rilevato come i tiazolidinedioni (TZDs) esercitano degli effetti negativi a livello osseo. Tali dati venivano successivamente rinforzati dagli eventi avversi riportati nel corso di trial clinici condotti su donne affette da diabete mellito di tipo 2. I trial clinici a breve termine mostravano, infatti, una perdita di massa ossea nelle donne in terapia con tiazolidinedioni sia pioglitazone che rosiglitazone. Dal momento che i TZDs sono farmaci comunemente utilizzati nella terapia orale del diabete mellito di tipo 2, è di fondamentale importanza chiarire l'effettiva influenza che esercitano a livello del metabolismo osseo e il loro esatto meccanismo d'azione.

Lo studio ADOPT evidenziava un aumento del rischio di frattura nelle donne arruolate, ma non negli uomini (1). Il rischio di frattura sembrava più evidente in siti atipici per le fratture da fragilità (omero, piede, mano etc.) e aumentava dopo circa 1 anno di terapia con rosiglitazone. Tali dati non sembravano essere dipendenti dallo stato menopausale. Anche per quanto riguarda il pioglitazone, veniva segnalato un aumentato rischio di frattura nelle donne, ma non negli uomini in terapia con tale farmaco.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la mineralizzazione ossea con QUS calcaneare ed il metabolismo osteocalcico in soggetti con diabete mellito di tipo 2 in terapia con tiazolidinedioni, sia rosiglitazone che pioglitazone.

Materiali e metodi. Nel nostro studio abbiamo arruolato 12 soggetti, di cui 6 maschi e 6 femmine in epoca post-menopausale da almeno 5 anni, in terapia da almeno 6 mesi con rosiglitazone o pioglitazone ± metformina.

I pazienti sono stati sottoposti a QUS calcaneare e valutazione dei seguenti parametri ematochimici: Hba1c, calcemia, 25-OH-Vitamina D e fosfatasi alcalina ossea. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando t-test e analisi di regressione semplice.

Risultati. I soggetti in terapia con pioglitazone (Gruppo 1 N=5) e i soggetti in terapia con rosiglitazone (Gruppo 2 N=7) non differivano statisticamente per sesso ed età (Gruppo 1: 61 ± 10 anni; Gruppo 2: 55 ± 8). I pazienti erano in terapia con rosiglitazone da 19 ± 7 mesi e con pioglitazone da 15 ± 5 mesi (p value .3). Il gruppo 2 mostrava valori di t-score e z-score inferiori rispetto al gruppo 1 (T-score $-2,029$ vs $-0,8$; z-score $-.2$ vs $.550$), anche se tale differenza non raggiungeva la significatività statistica (Figura 1).

I valori di Hba1c (Gruppo 1: 7%; Gruppo 2: 6,8%) e calcemia (Gruppo 1: $4,69 \pm .109$ mEq/l; Gruppo 2: $4,66 \pm .137$) non differivano nei 2 gruppi. Il gruppo 2 mostrava valori di CTX sierico (Gruppo 1: 401 ± 119 pg/ml; Gruppo 2: 339 ± 119 pg/ml) e fosfatasi alcalina (Gruppo 1: 86 ± 47 U/L; Gruppo 2: $57,5 \pm 15,9$ U/L; p -value .2) lievemente soppressi rispetto al gruppo 1, anche se tali dati non raggiungevano la significatività statistica. I livelli di 25-OH-Vitamina D risultavano inferiori nel gruppo in terapia con rosiglitazone in maniera statisticamente significativa (Gruppo 1: $15 \pm 1,6$ ng/ml; Gruppo 2: $9,71 \pm 2,564$ ng/ml; p -value .0060) (Figura 1).

Effettuando una curva di regressione, si evidenzia una correlazione inversa con tendenza alla significatività (R squared. 1) tra anni di terapia e t-score.

Conclusioni. È da tempo dimostrato che i pazienti diabetici tipo 2 hanno un maggior rischio di fratture ossee rispetto alla popolazione normale (3).

Alcuni trials clinici hanno recentemente mostrato come i TZDs aumentino il rischio di frattura e la perdita di massa ossea nelle donne, indipendentemente dall'epoca menopausale. Dal momento che anche gli studi *in vitro* hanno evidenziato un ef-

fetto osteopenico da parte di queste molecole, è verosimile che l'attivazione del PPAR γ possa giocare un ruolo cruciale nella perdita di massa ossea.

I nostri dati preliminari mostrano come i soggetti in terapia con rosiglitazone abbiano un t-score nel range dell'osteopenia. Tali soggetti mostrano, inoltre, livelli più soppressi dei markers ossei e bassi valori di vitamina D rispetto al gruppo in terapia con pioglitazone. La durata della terapia con glitazoni sembra, inoltre, incidere negativamente sui livelli di t-score registrati. Dal momento che i TZDs sono farmaci ampiamente utilizzati nella terapia del diabete mellito di tipo 2, appare di fondamentale importanza studiare i loro effetti a livello multi-distrettuale. Ulteriori dati saranno necessari al fine di chiarire il meccanismo d'azione dei TZDs sul metabolismo osseo.

A tutt'oggi, tutte le pazienti in terapia con tiazolidinedioni, dovrebbero subire una ottimizzazione dei fattori nutritivi (apporto calcico) e uno stretto controllo del regime di vita (at-

tività fisica e abolizione del fumo). Dati i noti vantaggi della terapia con agonisti di PPAR γ , i benefici sembrano comunque prevalere sugli effetti collaterali, particolarmente nei pazienti a basso rischio di fratture".

Bibliografia

1. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
2. Takeda, Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Letter to health care providers, March 2007. 3) Vestergaard P. Discrepancy in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes. A meta-analysis. *Osteoporosis*, 18:427, 2007.

