

XIX Congresso Regionale AMD-SID Lombardia

Como, 14-15 Giugno 2013

Analisi dei livelli di attività fisica in un campione di pazienti diabetici

E. Carrai, S. Di Lembo, E. Spotti, P. Ruggeri

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

Premessa. L'esercizio fisico è parte integrante del piano di trattamento del Diabete Mellito.

Numerosi sono gli studi che dimostrano i benefici cardiovascolari, metabolici e psicologici associati alla pratica dell'attività fisica nei soggetti diabetici.

Scopo dello studio. Valutare i livelli di attività fisica in un campione di pazienti diabetici afferenti al Centro Diabetologico.

Metodi e pazienti. È stato valutato il livello di attività fisica in un campione di 472 pazienti diabetici con età compresa tra 18-69 anni.

Il livello di attività fisica è stato rilevato attraverso l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) formula breve.

Il campione era costituito da 147 donne e 325 uomini con età media 61 anni \pm 7,8, durata media di malattia 9 \pm 7,5 anni. Presentava BMI medio 29 \pm 12,8 kg/m² e una HbA1c media di 7 \pm 0,9%, colesterolo totale 169 \pm 43,3 mg/dl, colesterolo HDL 51 \pm 14,4 mg/dl, colesterolo LDL 90 \pm 29,0 mg/dl e trigliceridi 130 \pm 71,9 mg/dl.

Risultati. Dall'analisi del nostro campione, sui livelli di attività fisica, emerge che 109 pazienti (20,9%) pratica attività fisica lieve o assente, 72 pazienti praticano attività fisica moderata (13,8%) e 291 pazienti (55,9%) praticano attività fisica intensa/vigorosa.

Nella tabella in basso emergono ulteriori evidenze.

Conclusioni. Nel gruppo di pazienti DM2 testati, non si rileva alcuna differenza statisticamente significativa nei tre gruppi per quanto riguarda i livelli di attività fisica praticata

ed i parametri metabolici (BMI, HbA1C, colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL e trigliceridi).

Inoltre la percentuale di pazienti che praticano attività fisica vigorosa è risultata superiore rispetto agli altri studi presenti in letteratura.

Si evidenzia inoltre che il 20,9% del nostro campione non pratica nessun tipo di attività fisica: sarebbe pertanto indicato un programma di educazione terapeutica di tipo motivazionale.

Il questionario potrebbe pertanto non essere adatto all'utilizzo nella nostra popolazione. In alternativa i pazienti, essendo già seguiti presso il nostro centro, potrebbero già aver adottato modifiche vantaggiose nello stile di vita.

Demenza da metformina?: un caso paradigmatico

P. Desenzani¹, M.C. Tusi¹, C. Mascadri¹, T. Scalvini¹, L. Pelò²

¹ Ambulatorio di Diabetologia, U.O. di Medicina Generale P.O. Montichiari - Azienda Spedali Civili, Brescia; ² Medicina di Base convenzionata con ASL di Brescia

Durante la consueta attività Ambulatoriale è giunto alla nostra osservazione un paziente di 78 anni affetto da diabete mellito tipo 2 esordito all'età di 70 anni. Il controllo glicometabolico risultava ottimale (ultimo valore di HbA1c di 6,8%) ottenuto con metformina al dosaggio di 2 gr al giorno (iniziata sin dall'inizio della malattia diabetica) e Glicazide 30 mg a RM al dosaggio di 1 cpr/die (iniziata dal medico curante da circa un anno). Il paziente presentava normale funzione renale ed epatica, non aveva complicanze micro e macroangiopatiche né riferiva episodi ipoglicemici. Come comorbidità presentava ipertensione arteriosa di primo grado in terapia con Ramipril al dosaggio di 5 mg al giorno ed ipercolesterolemia in trattamento con Simvastatina 20 mg 1 cpr/die alle ore 22.00. Il medico curante ci segnala la comparsa di decadi-

	Attività fisica vigorosa	Attività fisica moderata	Attività fisica lieve o assente
Età (anni)	61 \pm 7,4	60,7 \pm 8,6	60,2 \pm 8,5
Durata malattia (anni)	8,8 \pm 7,7	8,8 \pm 6,6	8,4 \pm 6,5
BMI (kg/m ²)	29,1 \pm 6,2	32,4 \pm 29,4	28,6 \pm 5,7
HbA1C (%)	7,1 \pm 0,9	7,3 \pm 1	7,1 \pm 0,9
Colesterolo totale (mg/dl)	168 \pm 34	161,7 \pm 38,5	176,9 \pm 62,8
Colesterolo HDL (mg/dl)	52,1 \pm 15	49,7 \pm 11,9	50,7 \pm 14,2
Colesterolo LDL (mg/dl)	89,4 \pm 28	87,2 \pm 31,1	93,8 \pm 30,1
Trigliceridi (mg/dl)	128,2 \pm 75,6	124,8 \pm 55,3	137,7 \pm 71,6

mento cognitivo iniziato da circa 2-3 anni associato a calo ponderale di ndd (circa 3 kg negli ultimi 6 mesi). Per tali problemi clinici il paziente eseguiva, su indicazione dello specialista geriatra, sia esami ematochimici, ormonali che strumentali che evidenziavano reperti di normalità (in particolare assenza di ipotiroidismo ed ipercalcemia, non lesioni cerebrali encefaliche alla TAC) tranne riscontro di anemia macrocitica di grado lieve. I successivi esami hanno evidenziato deficit di Vitamina B 12, normalità degli anticorpi anti cellule parietali gastriche ed assenza di lesioni sia all'EGDS, all'ecografia dell'addome che alla colonscopia con esame delle feci nella norma. Sulla base di tali esami abbiamo ipotizzato che sia il calo di peso che il deficit di vitamina B 12 potessero essere entrambi secondari alla terapia con metformina e pertanto abbiamo deciso di sospendere quest'ultima terapia e di prescrivere la somministrazione di Dobetin 1000 ug fl i.m con dose carico e di mantenimento e di acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg 1 cpr/die dopo pranzo. A distanza di c.a 6 mesi il paziente veniva rivalutato dal geriatra che evidenziava, attraverso la somministrazione del MMSE, un iniziale miglioramento del deficit cognitivo mnemonico ed un aumento di peso di circa 2 kg a fronte di una normalizzazione dell'emoglobina e dell'MCV. Dal punto di vista metabolico persisteva buono controllo glicometabolico ottenuto con gliclazide 30 mg a RM 1/2 cpr/die e Vildagliptin 50 mg somministrato al dosaggio di 1 cpr x2/die in assenza di episodi ipoglicemici. Tale caso clinico, in accordo con quanto presente in letteratura, ci consente di formulare le seguenti considerazioni: 1) il trattamento di lunga durata con metformina può determinare, oltre agli effetti collaterali più noti, un deficit di vitamina B 12 con una prevalenza anche del 5-7% dei pazienti in terapia con tale farmaco, 2) nella scelta della migliore terapia per il paziente diabetico anziano lo specialista Diabetologo dovrebbe considerare anche lo stato nutrizionale (in particolare la massa magra più che quella grassa ed il BMI), lo stato cognitivo ed escludere eventuali frequenti deficit vitaminici, 3) nel paziente diabetico anziano la metformina, a fronte della frequente riduzione del filtrato glomerulare, del quadro di sarcopenia e di disvitaminosi riscontrabili in tali pazienti, potrebbe spesso non rappresentare la prima migliore opzione terapeutica, 4) i farmaci inibitori della DPPIV (ed in particolare il Vildagliptin) potrebbero rappresentare una valida alternativa terapeutica in tale tipologia di pazienti.

La crescita fetale nella gravidanza di diabetiche di tipo 1

A.R. Dodesini¹, E. Ciriello², S. Pirola², A. Corsi¹, L. Patanè², C. Scaranna¹, N. Strobelt², G. Lepore¹, L. Frigerio², R. Trevisan¹

¹ U.S.C. di Malattie Endocrine e Diabetologia; ² Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La crescita fetale è un processo complesso, determinato da molte componenti (predisposizione genetica, fattori materni, ormoni placentari, ambiente uterino). Nella gravidanza di donna diabetica di tipo 1 il compenso metabolico e la variabilità glicemica hanno un'ulteriore, importante influenza.

Obiettivi. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare in gravidanze di diabetiche di tipo 1 quanto il peso fetale sia influenzato dai principali parametri metabolici materni.

Disegno dello studio. L'analisi è stata condotta su 69 gravidanze di 56 donne con diabete di tipo 1 (all'inizio della gravidanza: età 30±5 anni, BMI 23±3,9 Kg/m², durata del diabete 13±7 anni, A1c 7,1±0,9%) che hanno partorito consecutivamente agli Ospedali Riuniti di Bergamo tra il 2007 e il 2012. Per valutare gli effetti dei principali parametri metabolici materni sul peso fetale – dato come tasso di crescita (TC) il peso del feto alla nascita (in grammi) diviso per l'età gestazionale (in giorni) (mediana 13,5 g/die) – abbiamo suddiviso le pazienti in terzili in base alla distribuzione del TC: basso TC ≤ 12,3 g/die (media 11,4±0,73 g/die); medio TC > 12,4 e ≤ 14,2 g/die (media 13,4±0,58 g/die); alto TC > 14,3 g/die (media 15,6±1,29 g/die). I dati sono espressi come media ± SD. Le differenze tra i gruppi sono state confrontate con test t di Student.

Risultati. Al basale le principali caratteristiche cliniche delle diabetiche di tipo 1 sono risultate simili tranne che nel terzile di basso TC le complicanze microangiopatiche (soprattutto retinopatia) erano meno presenti (p < 0,04). Le pazienti nel terzile di basso TC hanno mostrato un significativamente (p < 0,05) miglior controllo glicemico durante la gravidanza: A1c era inferiore, a partire dal secondo trimestre, rispetto alle pazienti del terzile di alto TC (16a settimana 6,1±0,8 vs 6,6±0,7%, 20a settimana 5,9±0,7 vs 6,4±0,7%; 24a settimana 5,8±0,6 vs 6,3±0,6%; 28a settimana 5,9±0,6 vs 6,4±0,7%; 32a settimana 5,9±0,6 vs 6,5±0,5%; 36a settimana 5,9±0,6 vs 6,4±0,6%) e allo stesso modo dalla 20a settimana rispetto alle pazienti del terzile di medio TC e anche fruttosamina (indice surrogato di variabilità glicemica materna) era migliore nel terzile di basso TC rispetto al terzile di medio TC (12a settimana 2,6±0,4 vs 3±0,5 mmol/l; 16a settimana 2,6±0,5 vs 3±0,5 mmol/l; 20a settimana 2,3±0,2 vs 2,8±0,4 mmol/l; 24a settimana 2,4±0,4 vs 2,7±0,3 mmol/l; 28a settimana 2,2±0,3 vs 2,6±0,3 mmol/l). Altri potenziali fattori di crescita fetale (peso materno, incremento ponderale durante la gravidanza, lipidi, funzionalità tiroidea, pressione arteriosa) non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Conclusioni. il rischio di macrosomia fetale nella gravidanza di diabetica di tipo 1 rimane alto pur in presenza di un buon controllo metabolico. I risultati del nostro studio confermano che per ridurre il rischio di macrosomia durante la gravidanza di donne diabetiche di tipo 1 è fondamentale ottenere e mantenere un eccellente controllo metabolico, con livelli glicemici che devono risultare il più possibile vicini alla norma.

Micro- e macronutrienti nella dieta dei diabetici di tipo 2 con microalbuminuria: relazione con insulino-resistenza, funzione e dati metabolici

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

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

Nel diabete di tipo 2 la microalbuminuria, un fattore di rischio sia di nefropatia diabetica che di malattia cardiovasco-

lare, si associa a insulino-resistenza. Se il grado di insulino-resistenza e le anomalie renali e metaboliche siano associate all'introito di micro- e macronutrienti nella dieta non è mai stato studiato.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare in un'ampia coorte di diabetici di tipo 2 con microalbuminuria persistente i consumi alimentari e di compararli con le raccomandazioni nutrizionali per soggetti con diabete tipo 2. In secondo luogo sono state valutate le relazioni tra dieta e le caratteristiche della coorte selezionata, con particolare riguardo al grado di insulino-resistenza e di funzione renale.

Disegno dello studio. A tale scopo sono stati reclutati consecutivamente nel nostro ambulatorio 41 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria. In tutti è stato determinato il grado di insulino-resistenza mediante la valutazione della utilizzazione totale di glucosio (mg/kg/min) durante clamp euglicemico-iperinsulinemico. La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è stata valutata mediante ioexolo ev. A tutti la dietista ha consegnato un diario settimanale e, con il supporto di un atlante alimentare, ha fornito le istruzioni necessarie per una corretta compilazione del diario. Per la quantificazione dei macro- e micronutrienti della dieta è stato utilizzato il software di analisi nutrizionale "Gedip". La qualità della dieta dei soggetti diabetici è stata valutata in accordo con le raccomandazioni nutrizionali degli "Standard italiani per la cura del diabete mellito".

Risultati. I dati sono presentati come valori medi \pm DS. I 41 pazienti reclutati (età 64 ± 7 anni, durata di malattia 8 ± 5 anni, A1c $7.1 \pm 1.0\%$, BMI 29 ± 4 Kg/m²) presentavano un GFR medio ancora nei limiti di norma (104 ± 3 ml/min) ed erano molto insulino-resistenti (utilizzazione di glucosio 4.3 ± 0.3 mg/Kg/min; $vn > 10$).

L'introito calorico era pari a 1717 ± 333 Kcal/die. La composizione della dieta appariva adeguata, tranne che per l'assunzione dei grassi saturi e dei glucidi, che sono risultati in eccesso, e per le fibre alimentari, il cui intake risultava essere molto basso. Confrontando i dati con le raccomandazioni nutrizionali, solo il 12% raggiungeva l'obiettivo per i glucidi, solo il 37% assumeva meno di 200 mg/die di colesterolo e nessun soggetto raggiungeva l'obiettivo raccomandato per l'assunzione di grassi saturi e per le fibre alimentari.

L'assunzione di calcio era direttamente correlata con l'insulino-sensibilità ($r=0.396$; $p=0.005$) e inversamente correlata con A1c ($r= -0.504$; $p=0.0001$). L'assunzione di sodio era direttamente correlata con l'albuminuria ($r= 0.277$, $p=0.04$) e con il GFR ($r= 0.325$; $p=0.019$). L'introito proteico era direttamente correlato con il GFR ($r= 0.339$; $p=0.015$). L'introito di fibre era inversamente correlato con A1c ($r= -0.270$; $p=0.044$).

Conclusioni. La composizione della dieta dei diabetici di tipo 2 con microalbuminuria non risulta in linea con le raccomandazioni nutrizionali. Il ridotto introito di calcio si associa a una maggiore insulino-resistenza e a un peggiore controllo glicemico. Un aumentato introito di sodio si associa alla microalbuminuria e a iperfiltrazione glomerulare. Il ridotto apporto di fibre si associa a un peggiore controllo glicemico. In pazienti ad alto rischio e insulino-resistenti un maggiore contenuto nella dieta di calcio e fibre e una ridotta introduzione di lipidi e sodio permetterebbe almeno in parte di migliorare il controllo glicemico e, possibilmente, di attenuare il grado di insulino-resistenza, un fattore rilevante nello sviluppo delle complicanze a lungo termine.

La denervazione renale transcatetere nel trattamento del diabete mellito associato a ipertensione arteriosa

S. Lattuada¹, G. Cattaneo², G. Bertulezzi¹, S. Tasca¹, G. Patelli³, F. Querci⁴

¹ U.O. Medicina; ² U.O. Cardiologia; ³ U.O. Radiologia Interventistica; ⁴ U.O.S. Diabetologia - Ospedale Alzano Lombardo (BG)

Il diabete mellito di tipo 2 si associa con frequenza elevata, attorno al 60% dei casi a ipertensione arteriosa, richiedendo spesso terapia complessa con farmaci antipertensivi in duplice e spesso triplice associazione. Pare che ciò trovi spiegazione in un meccanismo patogenetico che interessa entrambe le patologie come l'insulino-resistenza. Recentemente è stata proposta come terapia alternativa nell'ipertensione resistente la denervazione renale (TREND). Essa è un intervento mininvasivo a basso rischio di complicanze. È ottenuta con radiofrequenze tramite cateterismo intraarterioso. Riduce l'attività del sistema nervoso simpatico del rene. Il sistema nervoso renale simpatico gioca un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa. L'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico è associato a insulino-resistenza e a iperinsulinemia. La TREND comporta un significativo decremento pressorio negli ipertesi resistenti e un miglioramento dell'insulino sensibilità e del metabolismo del glucosio nei pazienti diabetici. Descriviamo un paziente affetto da ipertensione resistente e diabetico trattato con TREND.

Paziente diabetico e iperteso di 78 anni in terapia con insulina aspart 12 UI 3 volte die e glargine 24 UI e in terapia antipertensiva con amlodipina 20, furosemide 25, doxazosina 4 e valsartan 160 si era presentato nel novembre del 2012 in ambulatorio lamentando cefalea e dispnea; la pressione arteriosa era di 230/130 mm/Hg. Il paziente veniva ricoverato presso la Medicina del nostro ospedale. Il paziente è stato sottoposto ad accertamenti per escludere forme di ipertensione secondaria e controindicazioni alla TREND, a monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (MAP), holter glicemico. Visto il quadro di ipertensione arteriosa resistente ai farmaci veniva sottoposto a TREND. A distanza di tre mesi veniva ricoverato di nuovo e sottoposto a monitoraggio della pressione arteriosa e, con la medesima dieta, veniva sottoposto a holter glicemico e controllo dell'ecocardiogramma. Il BMI era invariato (34). La pressione arteriosa sistolica (MAP) risultava diminuita di 14 mmHg con terapia invariata. I dati dell'holter glicemico evidenziavano una riduzione dell'area AUC "above limit" da 21,7 a 19,8 nonostante una riduzione di insulina rapida di 10 UI e di quella basale di 12 UI.

La denervazione percutanea renale può rappresentare un importante approccio non farmacologico per il trattamento dei pazienti con insulino resistenza e ipertensione arteriosa resistente.

Efficacia e sicurezza della terapia con analoghi del GLP-1 nel primo anno di trattamento

M.E. Lunati, E. Palmieri, V. Grancini, D. Zimbalatti, M. Smiraglia, P. Beck-Peccoz, L. Fugazzola, E. Orsi

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; U.O. Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Liraglutide, agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata di azione, è stato approvato come terapia del Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2). L'esposizione per prolungati periodi potrebbe potenzialmente causare effetti avversi a livello delle cellule C tiroidee, in quanto queste cellule esprimono il recettore per GLP-1.

Scopo dello studio è stato indagare l'efficacia e la sicurezza della Liraglutide in una popolazione di pazienti affetti da DMT2 e la presenza di modificazioni nella secrezione di Calcitonina (sCT) durante il primo anno di trattamento con Liraglutide, sia basale che dopo test di stimolo.

Sono stati arruolati 25 pazienti affetti da DMT2 e afferenti all'ambulatorio di Diabetologia (M/F: 17/8; età media: 58±10 aa). Tali pazienti sono stati valutati mediante profilo glicometabolico, analisi antropometrica, bioimpedenziometria e test di stimolo con calcio gluconato, al basale e a 1, 3, 6 e 12 mesi di trattamento con Liraglutide. La valutazione ecografica della tiroide è stata eseguita al basale e dopo 12 mesi di terapia.

Dopo 3 mesi di trattamento, i parametri glicometabolici dei pazienti in terapia hanno mostrato un significativo miglioramento (HbA1c basale vs 1 mese: 7.7±1.1 vs 7.2±0.8%, P=0.005; HbA1c basale vs 3 mesi: 7.7±1.1 vs 7.1±1.1%, P=0.04) in accordo con un miglioramento dei valori antropometrici, specialmente dopo il primo mese di terapia (BMI basale vs 1 mese: 37.3±7.9 vs 36.4±8.2 Kg/m²; Circonferenza vita basale vs 1 mese: 119±13 vs 117±15 cm, P<0.0001). Tuttavia, dopo 1 anno di trattamento, i valori di HbA1c sono tornati ai valori di partenza (HbA1c basale vs 12 mesi: 7.7±1.1 vs 7.7±1.38%, P=0.8). I valori di picco di Calcitonina durante test di stimolo hanno mostrato un andamento simile, con un debole incremento durante i primi 3 mesi di trattamento (basale vs 3 mesi: 40.1±60.3 vs 44.4±60.2 pg/mL) ed una riduzione a 6 e 12 mesi (basale vs 12 mesi: 40.1±60.3 vs 24.6±28 pg/mL).

Conclusioni. L'agonista del recettore del GLP-1, Liraglutide, sembra avere maggiore efficacia specialmente nei primi mesi di trattamento, in accordo con un consensuale aumento nei valori di picco di sCT durante test di stimolo. Tuttavia, le conseguenze di una prolungata attivazione dei recettori per GLP-1 a livello delle cellule C tiroidee sono ancora sconosciute e necessitano di ulteriori indagini.

Il monitoraggio retrospettivo del glucosio: come cambiano le decisioni terapeutiche tra analisi del solo autocontrollo glicemico e valutazione dei tracciati?

E. Meneghini, P. Galli, D.A. Ghelfi, A. Rocca

Struttura Semplice Diabetologia, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI), A.O. ICP Milano

Premessa. Dall'inizio degli anni 2000 è entrato nella pratica clinica l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio. L'utilizzo del monitoraggio retrospettivo è stato "oscurato" dalla possibilità di visualizzare il dato glicemico in tempo reale. La valutazione retrospettiva in cieco resta comunque un valido aiuto nella pratica clinica e nell'ottimizzazione della terapia.

Scopo. Valutare l'influenza dell'analisi dei profili del monitoraggio sulla modifica della terapia insulinica, rispetto all'analisi dei soli dati di diario glicemico (corredati di emoglobina glicata ed esami ematici).

Materiali e metodi. Abbiamo sottoposto a 4 diabetologi della nostra Struttura dati clinici, esami ematochimici e scarico dati dell'autocontrollo glicemico capillare dell'ultimo trimestre di 6 pazienti affetti da diabete di tipo 1 in terapia basal bolus (2 in terapia multiniettiva, 4 con CSII; 2 uomini e 4 donne; età: 24 e 42 anni), che hanno effettuato monitoraggio in continuo del glucosio negli ultimi 6 mesi (novembre 2012-maggio 2013). Abbiamo chiesto agli specialisti di modificare la terapia in base ai dati disponibili sulla scorta dell'autocontrollo glicemico; in seguito abbiamo mostrato il grafico di una settimana di monitoraggio in continuo, chiedendo una nuova valutazione della terapia, in considerazione delle ulteriori informazioni ricevute (doppia serie di dati per ogni pz: autocontrollo e monitoraggio, con valutazione da parte di 4 diversi specialisti, per un totale di 48 indicazioni di terapia).

Risultati. Abbiamo esaminato per ogni clinico e per ogni paziente le prescrizioni sulla base dei dati di glicemia capillare e successivamente all'analisi dei grafici. L'analisi del monitoraggio (che ha riguardato il 50% delle prescrizioni) ha portato a differenti scelte terapeutiche, rispetto a quelle effettuate con valutazione del solo autocontrollo glicemico, in 20 casi su 24 (83.3%). Le variazioni più significative (come % di incremento/riduzione della terapia) si sono verificate sulle ore notturne. Nell'analisi di 7 tracciati su 24 (29.1%), la modifica del dosaggio insulinico è stata effettuata in senso opposto rispetto all'indicazione fornita dopo valutazione del solo autocontrollo. La valutazione comparativa delle indicazioni fornite dai diversi specialisti ha permesso di individuare una "strategia" di fondo comune, anche se con gradi di applicazione differente, come era logico attendersi. L'esperienza nella valutazione dei monitoraggi in continuo ha invece influenzato l'utilizzo dei dati ricavati dai tracciati.

Conclusioni. L'analisi dei dati di monitoraggio ha spesso portato a scelte terapeutiche diverse rispetto alla valutazione

dei soli profili glicemici da autocontrollo, anche con trend in direzione opposta rispetto alle indicazioni fornite dai glucometri. L'orario notturno si identifica come quello più critico per le scelte di terapia, anche in relazione alla scarsità dei dati abitualmente raccolti in tale periodo con il solo autocontrollo. La maggior variabilità nelle modifiche terapeutiche sulle ore della notte, dopo monitoraggio, è verosimilmente legata all'abituale minor effettuazione di controlli sistematici in questi orari, che può "selezionare" in modo fuorviante prevalentemente gli eventi ipoglicemici "sintomatici", limitando l'aggressività terapeutica. Il tempo limitato della registrazione del monitoraggio (1 settimana) richiederebbe ulteriori valutazioni di controllo a distanza dalle modifiche effettuate, per conferma della correzione dei trend evidenziati. L'analisi comparativa dei nostri dati, pur se su una casistica decisamente limitata, conferma che l'utilizzo dei tracciati di monitoraggio continuo del glucosio rappresenta un'importante fonte di informazioni nell'ottimizzazione della terapia insulinica, che necessita però di esperienza "sul campo" degli specialisti diabetologi coinvolti, per non limitare l'efficacia delle potenzialità offerte dall'uso di una tecnologia avanzata.

Caso clinico: sindrome ipoglicemica autoimmune indotta da anticorpi anti-insulina policlonali (sindrome di Hirata) insorta in seguito all'uso di acido alfa lipoico

L. Molteni¹, C. Magni¹, L. Malinverno², M.E. Biella², G. Galvani²

¹ U.O.S. di Diabetologia ed Endocrinologia; ² U.O. di Patologia Clinica, Laboratorio di Biologia molecolare - Ospedale Sacra Famiglia-Fatebenefratelli, Erba (CO)

Introduzione. La sindrome di Hirata è una rara patologia autoimmune caratterizzata da severe ipoglicemie spontanee, associate ad alti livelli sierici di insulina totale e ad alti titoli di autoanticorpi anti-insulina (IAA). Si tratta di una patologia estremamente rara nella razza caucasica, mentre risulta molto più frequente in Giappone, ove si associa a particolari alleli HLA di classe II molto frequenti nelle popolazioni orientali. Tale sindrome si può manifestare spontaneamente o, in particolare la forma provocata da IAA policlonali, in seguito all'assunzione di alcuni farmaci. Gli Autori riportano infatti che circa il 50% dei pazienti aveva assunto nelle settimane antecedenti all'esordio della sindrome farmaci contenenti gruppi sulfidrici, come il metimazolo, il carbimazolo, la penicillamina, la tolbutamide. Dal punto di vista clinico, i sintomi prevalenti sono caratterizzati da frequenti ipoglicemie spontanee (prevalentemente post prandiali ma anche a digiuno); le crisi ipoglicemiche sembrano essere correlate alla brusca dissociazione degli immunocomplessi circolanti di autoanticorpi e insulina e all'improvvisa liberazione di insulina biologicamente attiva.

Caso clinico. Nel gennaio 2013 è giunta alla nostra attenzione la Sig.ra A.F., di 82 anni, inviata dal curante per il riscontro di frequenti ipoglicemie nelle ultime settimane.

In anamnesi si segnalava osteoporosi fratturativa con radicolopatia lombare, ipertensione arteriosa, pregressa tromboembolia polmonare nel 2007. Anamnesi familiare positiva per diabete mellito di tipo 2. La paziente assumeva in terapia cronica Telmisartan/Idroclorotiazide 80/12.5 mg, Calcio + Colecalciferolo 500/400 mg, Omeprazolo 20 mg, ASA 75 mg; inoltre la paziente riferiva di aver assunto circa 1 mese prima dell'inizio della sintomatologia un integratore suggerito dall'ortopedico curante per il trattamento della neuropatia con la seguente composizione: Acido alfa-Lipoico 500 mg, L-acetilcarnitina 200 mg, Etanolamina 10 mg, vitamina B6 e vitamina E; tale integratore era stato assunto per circa 20 giorni e poi era stato sospeso per mancato beneficio.

La paziente lamentava da alcune settimane la comparsa di tremori, vertigini, sensazione di malessere che regredivano dopo l'assunzione di cibo; esibiva un diario glicemico con misurazioni effettuate mediante reflattometro con frequenti ipoglicemie (spesso al di sotto di 40 mg/dL), sia post prandiali che a digiuno.

Alla visita ambulatoriale l'esame obiettivo generale risultava sostanzialmente nei limiti di norma; PA 120/70; peso 46 kg, h 150 cm, BMI 20,67.

Veniva dunque richiesto un approfondimento mediante esami ematochimici: Glicemia 59 mg/dL, Insulinemia 131 µU/mL (v.n. <25), C peptide 10.1 ng/mL, HbA1c 6.0% Cortisolo basale 578 nmol/L; esami di funzione epatica, renale, TSH nei limiti di norma, Ab anti tireoglobulina e anti tireoperoxidasi negativi.

Visto il rapporto insulina/glicemia francamente patologico associato all'insorgenza sempre più frequente di ipoglicemie, veniva richiesta una Tac Toraco-Addominale con mezzo di contrasto che risultava sostanzialmente nei limiti di norma; in particolare veniva esclusa la presenza di neoplasie neuroendocrine pancreatiche.

Veniva inoltre effettuata la ricerca di Ab anti insulina, che risultavano ripetutamente positivi ad alto titolo (660 U.A., v.n.<5, metodo Radio Binding Assay). Anticorpi anti GAD negativi. L'elettroforesi sieroproteica mostrava un quadro di ipogammaglobulinemia policlonale, l'immunofissazione escludeva la presenza di componenti monoclonali circolanti.

Veniva posta diagnosi di Sindrome di Hirata indotta da autoAb anti-insulina policlonali; in diagnosi differenziale rientravano le ipoglicemie reattive, l'insulinoma, l'ipoglicemia factitia, escluse dai dati anamnestici, laboratoristici e strumentali.

La signora A.F. veniva educata all'assunzione frazionata di carboidrati e all'esclusione di zuccheri semplici dalla dieta. Dopo circa 1 mese si assisteva ad una regressione spontanea delle ipoglicemie, che attualmente sono cessate anche in presenza di una dieta libera. Il controllo degli autoanticorpi anti-insulina dopo 3 mesi è risultato ancora positivo ma con un titolo nettamente ridotto (30 U.A.).

Discussione. L'acido alfa-lipoico, assunto dalla paziente nelle settimane antecedenti all'esordio della sintomatologia, è un componente comune di molti integratori utilizzati per il trattamento delle neuropatie periferiche. Dal punto di vista della struttura chimica, l'acido alfa-lipoico contiene un gruppo sulfidrico simile a quello di alcuni altri farmaci la cui assunzione è stata associata alla sindrome ipoglicemica autoimmune. In letteratura sono stati descritti solo 3 casi di sindrome di Hirata indotta dall'uso di acido alfa-lipoico; tutti i soggetti presentavano un profilo HLA DR4/DQ3.

È attualmente in corso la caratterizzazione genetica della paziente, per valutarne l'eventuale predisposizione alla sindrome.

Conclusioni. La sindrome di Hirata rappresenta una rara causa di ipoglicemia, indotta da anticorpi anti-insulina. Nel caso clinico in oggetto, l'acido alfa-lipoico, un componente apparentemente innocuo di alcuni integratori per il trattamento delle neuropatie, potrebbe aver scatenato l'insorgenza della sindrome, che è poi regredita spontaneamente alcune settimane dopo la sospensione della terapia. Nonostante la patologia sia estremamente rara, se ne raccomanda pertanto l'utilizzo cauto in particolare in soggetti geneticamente predisposti alla patologia.

Utilizzo di penne preriempite e aghi di sicurezza in ospedale: presentazione di un progetto pilota

C.S. Poerio¹, A. Braus², G. Veronesi⁶, F. Coletti¹, E. Rossi^{3,4}, M. Pianazza⁵, R. Crippa³, B. Ferraro⁴, P. Sganzerla⁵, M. Destro³, L. Gilberti², A.C. Bossi¹

¹ U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia; ² U.O. Farmacia, ³ U.O. Medicina Prima Osservazione/Medicina Generale; ⁴ U.O. Stroke Unit/Neurologia; ⁵ U.O. U.C.C./Cardiologia, Dipartimento Scienze Mediche - A.O. Treviglio (Bg); ⁶ Centro Ricerche EPIMED - Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Premessa. Il sistema di riferimento per la terapia insulinica ospedaliera è costituito da siringhe e flaconi multiuso. Gli iniettori a penna, introdotti per auto-somministrazione, hanno una praticità d'uso che può permetterne un utilizzo anche in ambiente ospedaliero purché i costi siano sostenibili e sia garantita la sicurezza degli operatori.

Scopo dello studio. È stato disegnato un progetto pilota per confrontare il sistema "siringhe/ flaconi" (attualmente in uso nel nostro ospedale) rispetto a "penne preriempite/ aghi di sicurezza" nella gestione della terapia insulinica per diabetici ospedalizzati, al fine di valutare i seguenti *outcomes*:

a) **preferenza del personale infermieristico** relativamente all'utilizzo dei dispositivi di rilascio insulinico a penna preriempita rispetto al metodo tradizionale (sistema flacone/siringhe), dopo un periodo di prova con penne per insulina in tre reparti ospedalieri; a tale scopo è stata validata la versione italiana del questionario "Nursing Satisfaction Survey" (NSS) proposto da Davis et al.⁽¹⁾;

b) **grado di soddisfazione del paziente** verso la tecnica utilizzata per la somministrazione dell'insulina durante il ricovero. È stato selezionato, per questo scopo, il questionario WHO- Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ), validato in versione italiana da Nicolucci et al.⁽²⁾;

c) **costo delle unità di insulina** in base all'utilizzo del sistema flacone/siringhe oppure penne preriempite/ aghi di sicurezza, per paragonare i costi totali legati a ciascun metodo, considerando i costi relativi all'acquisto (da parte dell'A.O.) dei farmaci, delle penne preriempite, degli aghi di sicurezza, delle siringhe. Ci riserveremo poi di elaborare i costi

complessivi sulla base dei costi indiretti considerando il numero di punture accidentali e il costo potenziale che ne deriva. Secondo i dati del gruppo di studio PHASE ("People for Healthcare Administration Safety and Efficiency")⁽³⁾ nel nostro paese il costo medio relativo alla diagnostica, alla profilassi e al monitoraggio post- esposizione, in caso di puntura accidentale con taglienti contaminati, è di circa 850 euro per evento. Verranno considerati anche i costi derivanti da eventuali sprechi conseguenti alla fornitura del flacone per insulina/siringhe o della penna preriempita/ aghi alla dimissione. Verranno registrati il numero di emergenze ipoglicemiche e il numero di eventi iperglicemici che hanno determinato specifiche attività sanitarie, poiché possono interferire con la durata del ricovero;

d) **sicurezza:** mediante quantificazione del numero di punture accidentali (confronto tra i due periodi di osservazione) e degli errori potenziali rilevati ("near misses");

e) **outcomes clinici:** non verranno considerati come *outcomes* specifici dello studio, a causa delle difficoltà nel valutare l'impatto di ciascun metodo sul compenso glicometabolico per un breve periodo quale è la degenza ospedaliera media. Tuttavia ci riserveremo di valutare come possibile *outcome* clinico secondario l'impatto di ciascun metodo di somministrazione insulinica sul tasso di eventi ipo- e iperglicemici, così come la persistenza, al domicilio, del trattamento insulinico consigliato alla dimissione ospedaliera.

Materiali e metodi. Da ottobre 2012 ad aprile 2013 sono stati arruolati consecutivamente i pazienti diabetici ricoverati in terapia insulinica multi-iniettiva (con schema "Basal-bolus" o "Basal-plus") in 3 UU.OO. dell'ospedale di Treviglio aventi caratteristiche di gestione di malati critici e acuti: Unità di Cure Coronariche/Cardiologia, Stroke Unit/Neurologia, Medicina Prima Osservazione/Medicina Generale. Durante il 1° trimestre i degenti hanno ricevuto trattamento insulinico standard (flacone/siringhe). Nel 2° trimestre invece è stata introdotto il trattamento sperimentale con penne preriempite per insulina (Humalog KwikPen® e Lantus SoloStar®) e aghi dotati di dispositivo di sicurezza conformi alla direttiva europea 2010/32/UE (Autoshield Duo®).

Risultati. Nel 1° trimestre sono stati arruolati 122 pazienti; 113 nel 2° trimestre. Abbiamo registrato su apposito file tutti i dati relativi al numero e al tipo di somministrazioni di insulina, alla quantità (espressa in UI), ai costi (delle insuline, delle siringhe, degli aghi). Si è proceduto a somministrare i questionari di gradimento sia ai pazienti, sia agli operatori sanitari coinvolti. Sono stati registrati i casi di puntura accidentale e i *near misses* per una più completa valutazione dei costi complessivi. Sono stati raccolti, infine, gli eventi ipoglicemici e iperglicemici clinicamente significativi, oltre a informazioni sul grado di compenso metabolico ed all'effettivo utilizzo delle terapie consigliate alla dimissione.

Conclusioni. Questo studio pilota è il primo in Italia a valutare grado di preferenza del personale infermieristico, grado di soddisfazione del paziente, costo-efficacia e sicurezza degli iniettori a penna preriempiti per insulina e degli aghi di sicurezza conformi alle direttive europee per un utilizzo ospedaliero in pazienti sottoposti a trattamento insulinico intensivo. L'analisi degli *outcomes* primario e secondari potrebbe permettere di comprendere se sia proponibile procedere ad un più esteso utilizzo del sistema penne preriempite per insulina/ aghi di sicurezza durante la degenza, mediante inserimento dei *devices* nel prontuario ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis EM, Bebee A, Crawford L, Destache C. Nurse satisfaction using insulin pens in hospitalized patients. *Diabetes Educ* 35(5): 799-809, 2009. Epub 2009 Jul 24.
2. Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, Zoppini G, Muggeo M, Squatrito S, Corsi A, Lostia S, Pappalardo L, Benaduce E, Girelli A, Galeone F, Maldonato A, Perriello G, Pata P, Marra G, Coronel GA. 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.
3. Gruppo di studio PHASE. Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea. Roma, luglio 2012.

Validazione del "Nursing Satisfaction Survey" per indagare la soddisfazione degli infermieri ospedalieri nella somministrazione della terapia insulinica mediante sistema "flacone/siringhe" o "penne preriempite/ago di sicurezza"

C.S. Poerio¹, G. Veronesi⁵, A. Braus², G. Meregalli¹, A. Balini¹, D. Berzi¹, F. Coletti¹, F. Ferri¹, E.G. Galli³, G. Voddo³, M. Destro⁴, L. Gilberti², A.C. Bossi¹

¹ UO Malattie Metaboliche e Diabetologia; ² UO Farmacia; ³ UO Nefrologia; ⁴ Dipartimento Scienze Mediche - A.O. Treviglio (Bg); ⁵ Centro Ricerche EPIMED - Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Premessa. Non sono disponibili questionari italiani validati atti ad indagare la soddisfazione del personale infermieristico rispetto al metodo utilizzato per la somministrazione della terapia insulinica in ambiente ospedaliero. Davis et al.⁽¹⁾ hanno proposto di valutare tale aspetto utilizzando un questionario suddiviso in tre sezioni principali: a) dati relativi all'attività lavorativa degli infermieri e la loro esperienza riguardo l'utilizzo degli iniettori a penna; b) confronto tra iniettori a penna preriempita e siringhe/flaconi multiuso, considerando la praticità, il tempo impiegato nella somministrazione, la correttezza della dose somministrata; c) considerazioni sul tempo impiegato per insegnare al paziente come autosomministrarsi insulina. Tale questionario è stato ricavato da altri questionari precedentemente pubblicati, validati e non, come "The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ)⁽²⁾, "Patient Satisfaction with Insulin Therapy" (PSIT)⁽³⁾ e "The Insulin Injection Preference Questionnaire" (IIP-q)⁽⁴⁾. Tuttavia, questi questionari sono stati predisposti per valutare la

soddisfazione dei pazienti nei confronti del metodo utilizzato per l'autosomministrazione insulinica domiciliare.

Scopo. Testare e validare una versione italiana del "Nursing Satisfaction Survey" (NSS)⁽¹⁾ in modo tale da ottenere un questionario utilizzabile nel nostro Paese per comprendere il grado di soddisfazione del personale infermieristico ospedaliero che effettua terapia insulinica mediante il sistema tradizionale (flaconi/siringhe) oppure con gli iniettori a penna preriempiti/ago di sicurezza.

Materiali e metodi. Previa autorizzazione da parte dell'Autore, abbiamo tradotto il questionario NSS adattando le domande alla realtà italiana. Il questionario è stato così somministrato a 44 infermieri del Dipartimento Scienze Mediche dell'AO Treviglio (Bg); i dati ottenuti sono stati sottoposti ad approfondita analisi statistica descrittiva.

Risultati. La compilazione è risultata buona, con ottima qualità dell'inserimento (nessun dato fuori dalla scala prevista). Oltre l'88% dei questionari è risultato completo per quanto riguarda la sezione di maggiore interesse (domande sulla preferenza penne/siringhe). Ad una analisi di consistenza interna su questo aspetto si è rilevato un indicatore alpha di Cronbach molto elevato (0.905) sia nel campione complessivo, sia per anzianità lavorativa, esperienza nella somministrazione di insulina ed esperienza precedente con le penne. Dall'analisi di correlazione tra gli 8 item sulla preferenza penna/siringhe emerge che la "innovazione" è maggiormente legata a semplicità d'uso, comfort per il paziente e comodità. Infine l'analisi fattoriale conferma l'esistenza di due componenti che determinano la soddisfazione dell'infermiere: una legata alla praticità nella preparazione/somministrazione dell'insulina e alla comodità; l'altra legata a semplicità d'uso, comfort per il paziente, sicurezza e tempo.

Conclusioni. Si è rilevata una buona completezza (sempur migliorabile), un'ottima consistenza interna, con presenza di due fattori chiaramente distinguibili (disponibilità/comodità della somministrazione; comfort del paziente, sicurezza e tempo). Questi aspetti permettono di considerare NSS (versione italiana) un questionario affidabile, ora validato, per indagare la soddisfazione infermieristica per la somministrazione insulinica in ambiente ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis EM, Bebee A, Crawford LA, Destache C. Nurse Satisfaction Using Insulin Pens in Hospitalized Patients. *The Diabetes Educator* 35: 799, 2009.
2. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers. 111-132, 1994.
3. Cappelleri JC, Gerber RA, Kourides IA, et al. Development and factor analysis of a questionnaire to measure patient satisfaction with injected and inhaled insulin for type I diabetes. *Diabetes Care*. 23:1799-1803, 2000.
4. Szeinbach SL, Barnes JH, Summers KH, et al. Development of an instrument to assess expectations of and preference for an insulin injection pen compared with the vial and syringe. *Clin Ther*. 26: 590-597, 2004.

Il trapianto di fegato migliora la funzione beta cellulare, la sensibilità insulinica e può indurre regressione del diabete mellito di tipo 2 nei pazienti affetti da cirrosi epatica

D. Zimbalatti¹, V. Grancini¹, M.E. Lunati¹, L. Boselli², P. Beck-Peccoz¹, R. Bonadonna², E. Orsi¹

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano; ² Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Verona ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Back ground. Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) si sviluppa in una percentuale variabile di pazienti candidati a trapianto di fegato (LT). Dopo LT, il ruolo giocato dalla secrezione e dall'azione insulinica nel determinare cambiamenti della tolleranza glucidica non è ancora noto. Scopo di questo studio è il monitoraggio della tolleranza al glucosio, della funzione beta cellulare e della sensibilità insulinica in una coorte di pazienti sottoposti a LT, al fine di individuare il/i fattore/i determinanti cambiamenti dell'omeostasi glucidica.

Materiali e metodi. 48 pazienti con cirrosi epatica (33M/15F, età 52 ± 16 anni) sono stati studiati sia prima che a 3, 6, 12 mesi dopo LT mediante il test di tolleranza orale al glucosio con prelievi seriati fino a 180 minuti (OGTT lungo). I pazienti sono stati classificati in Non Converters (NC), ovvero i pazienti che hanno mantenuto lo stato di euglicemia o quello di DMT2, in Converters a DMT2 (C) o in Regressors allo stato euglicemico (R). La funzione beta cellulare è stata determinata mediante le curve modello di glucosio/C-Peptide

presenti allo stato dell'arte, ottenute durante OGTT lungo. Due sono le componenti chiave del modello: il controllo derivativo (DC: la quantità di insulina secreta in risposta al tasso di incremento di glucosio nel plasma; unità: $[\text{pmol m}^{-2} \text{BSA}]/[\text{mM min}^{-1}]$) e il controllo proporzionale della funzione beta cellulare (PC: risposta alla concentrazione assoluta di glucosio, presentato come curva dose-risposta che mette in relazione la glicemia con il tasso di secrezione insulinica a concentrazioni di glucosio predeterminate di 5.5, 8.0, 11.0, 15.0 e 20.0 mM; unità: $\text{pmol min}^{-1} \text{m}^{-2} \text{BSA}$). L'indice OGIS, importante indice surrogato della sensibilità insulinica, è stato calcolato mediante i dati relativi a glucosio/insulina derivati dall'OGTT.

Risultati. Nel 45% dei pazienti è stata posta diagnosi di DMT2 prima del LT. Dopo il trapianto la tolleranza al glucosio è migliorata progressivamente: la prevalenza di diabete è scesa a 40.3%, 30.2% e 24.3% a 3, 6 e 12 mesi, rispettivamente ($P < 0.05$). Non sono stati riscontrati C. All'analisi multivariata, la breve durata dell'epatopatia e più alti livelli di colesterolo HDL al basale sono risultati predittori significativi ($P < 0.05$) di R. Il gruppo R ($P < 0.02$), ma non il gruppo NC ($P = 0.29-086$), ha mostrato un miglioramento significativo nel DC della funzione beta cellulare. Il gruppo di non-diabetici NC e di R hanno mostrato un miglioramento progressivo del DC della funzione beta cellulare (non-diabetici NC: $P = 0.02-0.03$; R: $P = 0.001-0.02$) e dell'indice OGIS (non-diabetici NC: $P = 0.02$; R: $P = 0.0001$), mentre tale miglioramento non si è verificato nel gruppo dei diabetici NC. Le terapie assunte nel pre e nel post-LT sono risultate di minore influenza.

Conclusioni. Nei pazienti cirrotici, il trapianto epatico molto spesso è associato a miglioramento progressivo e marcato della funzione beta cellulare e della sensibilità insulinica, che in una parte dei pazienti diabetici esita nella regressione della malattia. I pazienti diabetici con lunga storia di epatopatia e basso colesterolo HDL sono resistenti agli effetti benefici del LT sul metabolismo glucidico.

