

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

VI Congresso Regionale Congiunto AMD-SID Sezione Lazio

Roma, 23-25 marzo 2006

Comitato Scientifico: C. Suraci, L. Uccioli

Riassunti

Intervento sullo stile di vita nei pazienti con T2DM: modelli a confronto

Abbruzzese S, Visalli N, Altomare M, Carletti S, Mesiti O, Suraci C, Leotta S

UOC Dietologia, Diabetologia, Malattie Metaboliche, Ospedale S. Pertini, Roma

Importanti studi internazionali hanno dimostrato che l'acquisizione di uno stile di vita corretto sia determinante nella gestione della malattia diabetica e delle sue complicanze.

Obiettivo del nostro lavoro è stato mettere a confronto metodiche diverse di intervento: rafforzativa, prescrittiva, partecipativa e valutare l'efficacia sulla modifica dei parametri metabolici e sull'acquisizione delle conoscenze del paziente rispetto alla patologia diabetica. Sono stati studiati per 4 mesi 152 pazienti obesi afferenti al nostro ambulatorio con T2DM (durata media della malattia anni $9,5 \pm 8,5$), età media $63,4 \pm 11,3$, 90 M e 62F. I pazienti sono assegnati random a 3 diversi gruppi di intervento. 1° gruppo: viene prescritta una dieta ipocalorica, normoglicidica. Ogni mese il diabetologo rinforza, durante la visita, l'importanza di un corretto stile di vita (modello rafforzativo).

2° gruppo: viene elaborata con modello prescrittivo dal dietista una dieta ipocalorica, normoglicidica. Ogni 15 giorni sono programmati incontri individuali con il dietista per controllare le modifiche del peso e migliorare la compliance del paziente (modello prescrittivo).

3° gruppo: i pazienti entrano a far parte di un percorso di educazione terapeutica strutturata grazie al quale vengono formati all'utilizzazione di strumenti come gli scambi dei carboidrati o la piramide alimentare, quest'ultima riservata solo a un sottogruppo di pazienti (4° gruppo) in trattamento con dieta o insulino-sensibilizzanti (modello partecipativo). La valutazione antropometrica del paziente prevede la misurazione del peso, dell'altezza e il calcolo del BMI; insieme alla compilazione di questionari per il rilevamento delle abitudini alimentari e delle conoscenze relative al diabete. La valutazione metabolica è eseguita attraverso lo studio dell'assetto glucidico (glicemia ed emoglobina glicata) e lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi).

Risultati. Non vi è alcuna differenza significativa nei 3 gruppi per quel che riguarda l'assetto lipidico durante il periodo dello studio. L'emoglobina glicata, senza differenze significative all'inizio del periodo di studio nei 4 gruppi di pazienti ($7,2\% \pm 1,6$) è risultata a 4 mesi significativamente ($p < 0,001$) più bassa nel gruppo 3 ($6,3\% \pm 0,9$) e nel gruppo 4 ($6,4\% \pm 0,4$), ($p < 0,019$) rispetto a quella del gruppo 1. Riguardo ai parametri antropometrici il BMI non si modifica in modo significativo nei 4 gruppi durante il periodo di osservazione, ma si registra una riduzione di peso in kg nel 3° gruppo $2,2 \text{ kg} \pm 2,5$ significativamente più elevata rispetto agli altri 2 gruppi ($p < 0,01$).

Conclusioni. L'educazione terapeutica strutturata si è dimostrata essere più efficace nel migliorare i parametri metabolici e nel favorire la riduzione di peso, se non altro a breve termine. Necessario sarà, dopo l'azione di rinforzo sul singolo e sulla famiglia, valutare risultati a lungo termine.

HbA_{1c} e monitoraggio continuo del glucosio tramite sensore sottocutaneo (CGSM): possibile ruolo indipendente nel diabete di tipo 1

Carta G, Tubili C, Morviducci L, Timpano M, Agrigento S, Clementi A

UO Diabetologia, Azienda Ospedaliera S. Camillo, Forlanini di Roma

L'iperglicemia acuta, oltre all'iperglicemia cronica, rappresenta un meccanismo di danno tissutale. L'HbA_{1c} potrebbe non riflettere adeguatamente le rapide escursioni glicemiche, soprattutto nel diabete di tipo 1. Negli ultimi anni si sono diffuse tecniche di rilevamento continuo della glicemia basate sulla correlazione fra concentrazione del glucosio nel liquido interstiziale rilevata tramite sensore sottocutaneo (CGSM). Scopo del lavoro è stato di verificare l'eventuale correlazione fra l'HbA_{1c} e il CGSM in diabetici di tipo 1.

Pazienti e metodi. 20 diabetici di tipo 1 (età 30-38 aa; HbA_{1c} 4,3-13,3%) trattati con CSII sono stati sottoposti a CGSM. Si è raccomandato ai pazienti di non modificare attività abituali e regime dietetico. Il periodo medio di osservazione è stato di 3 giorni. L'intervallo comune fra i 20 pazienti era pari a circa 41 ore continue di osservazione. L'analisi è stata poi estrapolata a una giornata (24 ore). Gli indicatori di sintesi del CGSM (media, mediana, % di misurazioni contenute in intervalli prestabiliti), l'andamento dei CGSM sui singoli pazienti e per l'intera popolazione, la distribuzione delle fasi di ipoglicemia e dei picchi iperglicemici e la sommatoria delle aree superiori e inferiori all'intervallo di accettabilità (70-160 mg/dl) sono stati correlati con il valore di HbA_{1c} misurata nello stesso giorno del test.

Risultati. Nel campione in toto la correlazione fra HbA_{1c} e valore medio e mediano della glicemia ($R^2 = 0,27$ e $0,25$), il numero delle ipoglicemie ($R^2 = 0,06$), dei valori $> 160 \text{ mg/dl}$ ($R^2 = 0,16$) e dei valori fuori range di accettabilità nel loro complesso ($R^2 = 0,14$) è bassa. Il maggior numero di ipoglicemie si verifica nei periodi preprandiali (8% fra le 12 e le 13 e 10% fra le 18 e le 19) mentre il 6% di notte. I valori più alti tendono ad aggregarsi fra le 8 e le 9 del mattino (7% del totale) e dopo i pasti (6%).

Conclusioni. La bassa correlazione rilevata fra HbA_{1c} e gli indicatori di sintesi del CGSM potrebbe dipendere dalla scarsa numerosità del campione, che amplifica l'effetto dei singoli profili in pazienti di tipo 1, caratterizzati da notevole instabilità glicemica; inoltre, per un *watching effect*, alcuni pazienti potrebbero avere modificato pasti e ritmi della giornata perché osservati. Le informazioni ottenute con CGSM sulle escursioni glicemiche in pazienti diabetici di tipo 1 potrebbero comunque essere real-

mente differenti da quelle fornite dall'HbA_{1c}, e porsi pertanto come elemento di studio dell'andamento della glicemia con valore indipendente.

Nefropatia diabetica e indicazione alla biopsia renale: due casi clinici a confronto

Catucci AE, Leoni M, Cavallaro E, Salvatori B, Pagano A
Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Secondo le linee guida della Società Italiana di Nefrologia, nei pazienti affetti da diabete mellito, a causa della non infrequente possibilità di trovare nefropatie primitive sovrapposte a quella diabetica e da essa indipendenti, la biopsia renale è indicata nelle seguenti cinque condizioni: 1) se la proteinuria si sviluppa prima dei 10 o dopo i 30 anni dall'inizio del diabete; 2) se la macroalbuminuria non è preceduta da microalbuminuria; 3) in assenza di retinopatia diabetica; 4) se vi è un precoce e rapido declino del FGR, con aumento della creatinemia; 5) in presenza di ematuria persistente. Nel rispetto di tali condizioni, dal gennaio 2004 al gennaio 2006 sono state eseguite nella nostra struttura 11 biopsie renali in pazienti con diabete mellito tipo 2. Di questi 11 casi, due presentavano una glomerulonefrite membranosa associata a glomerulosclerosi diabetica. Per tale motivo è stata eseguita terapia steroidea, secondo il protocollo adottato per la nefropatia primitiva accertata, ma personalizzato, in considerazione della sottostante malattia metabolica. Abbiamo ottenuto due differenti risposte. In un caso si è giunti a una pressoché completa remissione della proteinuria e alla stabilizzazione della funzione renale mediante la terapia steroidea associata ad ACE-I, sartanici, calcioantagonisti non diidropiridinici, diuretici e statine. Nel secondo caso, la risposta ad analogo trattamento, non ha condotto alla remissione clinica, anzi, si sono avuti un peggioramento della funzione renale e la persistenza della proteinuria in range nefrosico. Tale differente risposta terapeutica potrebbe essere legata al fatto che nel secondo caso erano già evidenti, sia dal punto di vista clinico che anatomopatologico, spiccati segni di cronicità della patologia renale che potrebbero aver inficiato il successo della terapia steroidea (creatinemia di partenza elevata e marcate alterazioni istomorfologiche del parenchima renale). Pertanto, nella sorveglianza del paziente diabetico, non si può prescindere da un'attenta e frequente valutazione nefrologica, per la non indifferente prevalenza di nefropatie primitive sovrapposte a quella diabetica, data l'estrema importanza di un intervento terapeutico che sia quanto più precoce e in condizioni anatomico-funzionali di partenza deteriorate il meno possibile. La biopsia renale, oltre a costituire il più potente strumento per definire la diagnosi, può rappresentare, nei casi mal precisabili con i mezzi convenzionali, un utile strumento per una valutazione quali-quantitativa, e dunque prognostica, della stessa nefropatia diabetica.

Adiposità centrale, insulino-resistenza, infiammazione e anomalie cardiache subcliniche in pazienti con diabete di tipo 2 e/o sindrome metabolica

Cordone S¹, Di Pippo C¹, Simonelli P¹, Frasheri A¹, Fallucca F¹, Cardelli P², Ciavarella G³, De Biase L³, Pugliese G¹

UOC di ¹Medicina 2-Diabetologia, ²Patologia Clinica, ³Cardiologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Sapienza, Roma

I pazienti diabetici presentano un incremento pari a 2-4 volte della morbilità e mortalità cardiovascolari, rispetto ai soggetti

non diabetici. La maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 2 è affetto dalla cosiddetta sindrome metabolica, un insieme di condizioni morbose non ancora ben definito, che sembra conferire un rischio aggiuntivo rispetto a quello attribuibile alla somma delle singole condizioni. Nei pazienti del *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, la mortalità cardiovascolare è risultata maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici con sindrome metabolica, mentre quella dei diabetici senza sindrome metabolica è risultata sovrapponibile a quella dei soggetti di controllo. Scopo di questo studio era valutare la presenza di anomalie cardiache subcliniche precoci e la loro relazione con adiposità centrale, insulino-resistenza e infiammazione in pazienti con diabete di tipo 2 e/o sindrome metabolica con anamnesi negativa per malattia cardiovascolare sintomatica ed ECG da sforzo anch'esso negativo. I pazienti diabetici con (G1) e senza (G2) sindrome metabolica avevano durata di malattia e compenso glicemico comparabile. I pazienti G1, così come i pazienti non diabetici con sindrome metabolica (G3) presentavano, come atteso, livelli pressori e lipidici più elevati rispetto ai pazienti G2 o trattamento specifico in atto. I pazienti G1 e G3 presentavano altresì, sempre rispetto ai soggetti G2, un maggior grado di adiposità centrale misurata mediante TC (area del tessuto adiposo viscerale: G1 274 ± 21; G2 151 ± 15; G3 199 ± 15 cm²), insulino-resistenza (HOMA: G1 3,76 ± 0,72; G2 1,59 ± 0,20; G3 2,42 ± 0,57) e infiammazione sistemica (PCR: G1 1,09 ± 0,54; G2 0,25 ± 0,05; G3 1,03 ± 0,49 - fibrinogeno: G1 343 ± 13; G2 301 ± 17; G3 344 ± 16 mg/dl - omocisteina: G1 11,86 ± 0,71; G2 9,86 ± 0,68; G3 11,16 ± 0,76 mM/L). I pazienti G1 presentavano inoltre, all'esame ecocardiografico, un grado maggiore di ipertrofia ventricolare sinistra, sia assoluta sia indicizzata per l'altezza, e di disfunzione diastolica (E/A), rispetto ai pazienti G2, mentre i pazienti G3 mostravano valori intermedi tra gli altri 2 gruppi (massa VS: G1 226,52 ± 20,46; G2 151,50 ± 8,42; G3 177,36 ± 29,95 g - massa VS indicizzata: G1 58,79 ± 4,34; G2 37,47 ± 1,89; G3 45,01 ± 2,51 - E/A: G1 0,87 ± 0,03; G2 1,12 ± 0,10; G3 0,96 ± 0,11). La funzione sistolica era invece nella norma, senza differenze significative tra i 3 gruppi. Questi dati indicano che anomalie cardiache iniziali, quali l'aumento della massa ventricolare e la disfunzione diastolica, sono frequentemente presenti in pazienti asintomatici e appaiono correlati più alla sindrome metabolica che non al diabete di per sé, sebbene la coesistenza delle due condizioni si associ a un quadro più avanzato.

Protocollo di ricerca sul "case manager infermieristico" presentato sul modulo AMD per la "presentazione di idea"

Della Ceca L, Brasili D, Iannace A, Stykoska E, Chisu A, Corelli MG, Quattrocchi G, Giancaterini A, Pisano R, Lanzara S, Ciarmatori A, Di Pietro S

IRCCS INRCA Roma

Descrizione generica. Ricerca clinica-sanitaria per un intervento sui pazienti a bassa compliance.

Titolo. "Il case manager (CM) infermieristico (e/o medico)".

Precedenti. Steno Center; esperienze statunitensi (dati bibliografici).

Punto di forza. Efficacia a basso costo e con soddisfazione degli operatori; scarso utilizzo della risorsa tempo.

Punti di debolezza. Non compensi per gli operatori, scarsi precedenti bibliografici, necessità di rigore operativo.

Obiettivo. Dimostrare se l'assegnazione della "responsabilità" di alcuni pazienti a bassa compliance agli operatori sanitari (OS) delle strutture diabetologiche migliora i parametri

metabolici dei diabetici e aumenta il livello di motivazione degli OS.

Metodi. Si selezionano dei pazienti a bassa compliance secondo parametri prefissati (BMI, HbA_{1c}, numero visite, FO annuale ecc.) che vengono suddivisi in due sottogruppi: uno viene affidato ai case manager, l'altro viene seguito routinariamente.

I CM possono dedicare massimo mezz'ora al mese al singolo caso e non possono seguire più di 8 casi per il 2006. I rapporti con i CM possono essere solo telefonici o diretti in caso di visita di controllo. Lo scopo è di controllare se gli OS, utilizzando solo pochissimo tempo (circa 1/36 del loro orario), possono comunque ottenere dei benefici.

A tutti i pazienti arruolati vengono posti gli stessi obiettivi con controlli periodici clinici e strumentali mediante un percorso standard (EBM). I due gruppi saranno uniformi per età, anni di malattia, tipo di terapia, HbA_{1c}, livello delle complicanze, sesso, BMI, patologie associate, livello culturale (grossolano). Tutti gli OS partecipanti compileranno un questionario sulla motivazione ai tempi 0', 6 mesi, 1 anno.

Selezione dei casi. Sindrome metabolica secondo IDF 2005. Non patologie gravi (oncopatici, classe di scompenso, psicofarmaci, drogati cronici ecc.).

Numerosità. 4 centri ogni sezione regionale, 150 OS, 2400 pazienti (1200 + 1200).

Fasi dello studio

Dicembre 2005-Gennaio 2006	Valutazione CDN
Febbraio	Creazione team
Marzo	Definizione parametri e protocollo. Questionario x OS
Aprile-Giugno	Arruolamento 16 pazienti per centro
Settembre	Prima rilevazione dati. Questionario x OS
Dicembre	Seconda rilevazione
Marzo 2007	Terza rilevazione. Questionario x OS
Aprile 2007	Elaborazione dati
Maggio 2007	Presentazione dati

Calcificazioni vascolari e ridotta compliance aortica in pazienti con diabete di tipo 2 e/o sindrome metabolica clinicamente asintomatici: relazione con la funzione renale

Di Pippo C¹, Cordone S¹, Simonelli P¹, Frasheri A¹, Fallucca F¹, Cardelli P², De Santis M³, Scuteri A⁴, Ciavarella G⁵, De Biase L⁵, Pugliese G¹

UOC di ¹Medicina 2-Diabetologia, ²Patologia Clinica, ³Radiologia, ⁵Cardiologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Sapienza; ⁴UOC di Geriatria, INRCA, Roma

L'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare che caratterizza i pazienti diabetici di tipo 2 rispetto ai soggetti non diabetici è stata da alcuni riferita alla coesistenza della cosiddetta sindrome metabolica (SM), un insieme di condizioni morbose non ancora ben definito. La presenza di calcificazioni vascolari, che si associa a una maggiore rigidità dei vasi stessi, rappresenta un importante fattore predittivo di malattia cardiovascolare in tali pazienti. Le calcificazioni sembrano essere in relazione ai disturbi del metabolismo fosfo-calcico che si accompagnano al declino della funzione renale che si verifica in circa un terzo dei pazienti diabetici. Tuttavia, calcificazioni

vascolari sono presenti anche in pazienti con funzione renale non particolarmente compromessa e con livelli fosfo-calcici nella norma. Scopo di questo studio era valutare la presenza di anomalie vascolari subcliniche precoci e la loro relazione con la funzione renale in pazienti con diabete di tipo 2 e/o SM con anamnesi per malattia cardiovascolare sintomatica ed ECG da sforzo negativi. I pazienti diabetici con (G1) e senza (G2) SM avevano durata di malattia e compenso glicemico comparabili. Inoltre, i pazienti G1, così come i pazienti non diabetici con SM (G3), presentavano aumento dei livelli pressori e lipidici (o trattamento specifico in atto), obesità centrale e un maggior grado di insulino-resistenza rispetto ai pazienti G2, come peraltro atteso. Il *calcium scoring* aortico determinato con TC era simile nei pazienti G1 (143,69 ± 27,04) e G3 (108,08 ± 44,12), mentre era significativamente più basso nei pazienti G2 (59,57 ± 25,80); anche il calcio coronarico era elevato nei pazienti G1 (40,76 ± 10,56, presente nel 61% dei casi), rispetto sia ai G2 (17,07 ± 9,19, 40%) sia ai G3 (25,64 ± 19,11, 33%). I pazienti G1 presentavano una minore compliance aortica corretta per la pressione arteriosa media (PWV/PAM) alla misurazione non invasiva della velocità dell'onda di polso rispetto ai pazienti G2, mentre i pazienti G3 mostravano valori intermedi tra gli altri 2 gruppi (G1 8,87 ± 0,36; G2 10,40 ± 0,31; G3 7,63 ± 0,36). L'albuminuria era maggiore nei G1 rispetto ai G3 e ancor di più ai G2 (G1 35,10 ± 11,16; G2 14,43 ± 8,01; G3 22,51 ± 2,65 mg/die), così come i livelli di cistatina C (G1 0,93 ± 0,05; G2 0,75 ± 0,03; G3 0,82 ± 0,09 mg/L), mentre il GFR stimato dalla creatinemia secondo la formula MDRD modificata secondo Levey era minore nei G1 rispetto ai G3 e soprattutto ai G2 (G1 80 ± 3; G2 92 ± 5; G3 86 ± 3 ml/min/1,73 m²). Questi dati indicano che calcificazioni e rigidità vascolari sono presenti di frequente in pazienti diabetici non complicati e appaiono correlati alla coesistenza di SM e alterazioni iniziali della funzione renale.

Effetti avversi gravi da biguanidi: due esperienze di reparto e revisione della letteratura

Di Simone S, Fimognari FL, Franco A, Pastorelli R

UOC Medicina Interna, Ospedale "Parodi Delfino", Colferro (RM)

Caso 1. Un uomo di 73 anni affetto da DM T2 viene portato nel PS del nostro ospedale per dolori addominali. Escluse altre potenziali cause, mediante EGA viene fatta diagnosi di grave acidosi lattica. Il paziente assumeva un'associazione di glibenclamide/ferformina, che nessun medico ha mai pensato di sospendere, nonostante una grave arteriopatia periferica con pregressa amputazione di gamba. La sospensione della ferformina e il trattamento con soluzione glucosata e insulina determinano un rapido miglioramento e la dimissione in discreto stato.

Caso 2. Una donna di 61 anni, affetta da DM T2 in discrete condizioni generali, viene ricoverata per una storia di vomito, oliguria e dolore addominale. Gli esami di laboratorio dimostrano grave insufficienza renale (creatinina 13 mg/dl), acidosi metabolica senza incremento dei lattati e pancreatite acuta. La paziente assumeva a domicilio 3 g/die di metformina che non aveva sospeso nonostante i sintomi. L'esclusione di cause tipiche di pancreatite e la segnalazione in letteratura di due casi analoghi orienta verso la diagnosi di pancreatite indotta da metformina. Il nostro caso presenta infatti entrambe le caratteristiche peculiari dei due segnalati: il sovradosaggio di metformina e la coesistenza di insufficienza renale. Il risultato è l'accumulo che rende possibile un evento avverso che altrimenti sarebbe poco probabile e che infatti non è stato mai descritto in condizioni diverse.

Il dibattito sulle biguanidi è alimentato da un contrasto disorientante. Da un lato infatti, mentre la metformina è un farmaco prezioso, il rischio di acidosi lattica da fenformina è talmente alto (1 caso su 4000 trattati) da aver giustificato la sua rimozione dal mercato di quasi tutti i Paesi del mondo da almeno due decenni. Tuttavia in Italia la fenformina è ancora commercializzata (circa un milione di confezioni vendute ogni anno), così come in Cina e Brasile, Paesi nei quali la molecola è presente addirittura in prodotti di erboristeria. Relativamente alla metformina, una recente metanalisi ha stabilito che, con questo farmaco, l'incidenza dell'evento avverso acidosi lattica, in assenza di insufficienza renale, non è superiore a quella tipica di soggetti diabetici che assumono altri ipoglicemizzanti orali. Più che l'età in sé, è proprio la disfunzione renale il passaggio cruciale. A causa della ridotta massa muscolare, molti anziani, soprattutto diabetici, hanno creatinina serica normale, ma filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min, com'è il caso della nostra paziente con pancreatite. In questi soggetti il rischio di accumulo (con acidosi lattica, ma anche pancreatite) è concreto. Mentre la fenformina dovrebbe essere bandita, la metformina è un farmaco prezioso, che dovrebbe però essere usato sempre dopo una chiara valutazione della funzione renale.

Effetti antinfiammatori del pioglitazone in pazienti con diabete di tipo 2

Giubilato S, Pitocco D, Biasucci LM, Liuzzo G, Manto A, Musella T, Crea F, Ghirlanda G

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopi. L'infiammazione cronica sembra essere implicata nella patogenesi del diabete di tipo 2 e delle sue complicanze macrovascolari. I tiazolidindioni ricoprono un ruolo importante contro l'insulino-resistenza, ma hanno anche un importante effetto antinfiammatorio. Scopo del nostro studio era quello di verificare l'effetto del pioglitazone sui marker di infiammazione sistemica e sull'attivazione dei monociti in pazienti con diabete di tipo 2.

Metodi. Sono stati randomizzati e trattati per 2 mesi 16 pazienti in buon compenso metabolico ($HbA_{1c} < 7\%$) con sola metformina (3000 mg/die). Il gruppo A ha aggiunto 30 mg di pioglitazone al giorno, mentre il gruppo B proseguiva il trattamento con la sola metformina. All'inizio e dopo 2 mesi sono stati dosati i livelli di proteina C-reattiva (PCR) nel sangue. Inoltre è stato valutato il livello di attivazione leucocitaria, attraverso il dosaggio di IL-6 dopo stimolazione *in vitro* con 1 ng/ml di lipopolisaccaride (LPS) del sangue intero.

Risultati. I livelli di PCR del sangue erano simili nei due gruppi all'inizio e avevano un lieve, ma non significativo miglioramento nel gruppo A dopo i 2 mesi di trattamento. Nel gruppo A la produzione di IL-6 dei monociti circolanti dopo stimolo *in vitro* era 18,1 pg/ml (range 0,9-117,7) all'inizio e mostrava una riduzione significativa del 54% dopo 2 mesi (9,1 pg/ml, range 0,0-24,3; $p = 0,04$ confrontando il valore iniziale con quello finale). Nel gruppo B, invece, il valore iniziale di IL-6 era sovrapponibile a quello del gruppo A ed era pari a 14,1 pg/ml (range 0,0-100; $p = ns$ se comparato al valore iniziale del gruppo A), e non mostrava una variazione dopo 2 mesi (16,9 pg/ml, range 1,5-58,8). Il gruppo A mostrava un significativo miglioramento del compenso metabolico (la glicemia a digiuno passava da 139 ± 29 mg/dl a 124 ± 35 ; $p < 0,05$ e l' HbA_{1c} da $6,9 \pm 0,7$ a $6,2 \pm 0,8$; $p < 0,03$).

Conclusioni. Questo studio dimostra che il trattamento del diabete di tipo 2 con i tiazolidindioni diminuisce la produzione di citochine proinfiammatorie da parte dei monociti e comporta un miglioramento del compenso metabolico. Questa capacità

antinfiammatoria potrebbe ricoprire un ruolo importante nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari del diabete di tipo 2.

Meccanismi della resistenza all'aspirina nel diabete mellito

Giubilato S¹, Pitocco D¹, Leo A¹, Musella T¹, Liuzzo G¹, Biasucci LM¹, Riondino S², Crea F¹, Pulcinelli F², Ghirlanda G¹

¹Università Cattolica del Sacro Cuore; ²Università Sapienza, Roma

Introduzione. L'aspirina (ASA) è poco efficace nella prevenzione di malattie cardiovascolari nei soggetti diabetici. In questo studio abbiamo valutato se è rilevabile la presenza di una ridotta sensibilità delle piastrine alla ASA nei pazienti con diabete tipo 2.

Metodi. Abbiamo confrontato 42 pazienti con diabete tipo 2 (T2DM) con 53 soggetti non diabetici (C); tutti i soggetti avevano ricevuto ASA per almeno 7 giorni, ma non altri antiaggreganti. L'attivazione delle piastrine è stata studiata con il metodo dell'aggregazione piastrinica, considerando la percentuale massima di aggregazione in risposta a: ADP, acido arachidonico (AA) e Mx e il tempo di latenza (*lag-phase*) dell'aggregazione in risposta al collagene. *In vitro*, la produzione piastrinica di TXA2 collagene-indotta è stata misurata nelle piastrine non trattate e in quelle trattate con ASA e/o con un inibitore COX-2 (NS-398). La presenza di piastrine COX-2 è stata saggiata con Western blot, utilizzando un anticorpo monoclonale anti COX-2 in 10 pazienti T2DM e 10 pazienti non T2DM.

Risultati. L'aggregazione piastrinica si è dimostrata significativamente più alta nei soggetti diabetici rispetto ai controlli, sia in risposta all'AA (Mx% $16\% \pm 4$ vs $7\% \pm 1$; $p < 0,05$) che al collagene (Mx% $54\% \pm 5$ vs 41 ± 4 ; $p < 0,005$, *lag phase* $54'' \pm 4$ vs $92'' \pm 6$; $p = 0,001$). L'aumentata risposta piastrinica all'ADP nei pazienti T2DM non era statisticamente significativa rispetto a C (Mx% $40\% \pm 2$ vs 30 ± 2 ; $p = ns$). I livelli di TXA2 collagene-indotti erano significativamente maggiori nei pazienti T2DM rispetto a C (1015 ± 280 vs 123 ± 40 ; $p = 0,006$). *In vitro*, il trattamento con ASA ha determinato una significativa riduzione dei livelli di TXA2 ($51,4 \pm 12$ vs 1015 ± 280 ; $p = 0,001$) soltanto nei pazienti T2DM. Inoltre, la riduzione di TXA2 è stata ottenuta combinando ASA con NS-398 (31 ± 10 vs $51,4 \pm 12$; $p = 0,02$). Una quantità visibile di COX-2 è stata riscontrata in piastrine ottenute da tutti i pazienti diabetici e solo in 2/10 pazienti non T2DM.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che i pazienti diabetici sono meno sensibili all'azione antiplastrinica di ASA, come rilevato dall'aumentata aggregazione piastrinica e dagli alti livelli di TXA2. Questi dati suggeriscono che i più elevati livelli di TXA2 potrebbero essere dovuti alla residua attività piastrinica COX1 e, in minor grado, alla presenza dell'attività piastrinica COX-2.

Protocollo aggressivo di trattamento in pazienti diabetici con ischemia critica agli arti inferiori candidati all'amputazione maggiore

Giurato L, Gandini R, Fabiano S, Di Carlo S, Simoni S, Simonetti G, Uccioli L

Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma

Introduzione e scopo dello studio. L'ischemia critica agli arti inferiori costituisce un problema di crescente importanza nei

pazienti diabetici e gli interventi di rivascularizzazione distale sembrano rappresentare la migliore soluzione per ottenere il salvataggio dell'arto. Tuttavia non esistono a oggi dati disponibili sulla prognosi di pazienti candidati all'amputazione maggiore perché affetti da ulcere ischemiche-infette di grado severo e sottoposti a questo tipo di intervento.

Scopo principale del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia di un intervento aggressivo multidisciplinare sulla percentuale di salvataggio d'arto.

Finalità secondarie. Valutare il successo della PTA, il monitoraggio della TcPO₂ a un mese dalla PTA e alla fine del follow-up e la percentuale di guarigione delle lesioni ulcerative.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 56 pazienti diabetici (età media 69,8 ± 10 anni) con ulcere arti inferiori (Texas stadio D e grado 3) candidati ad amputazione maggiore. Il protocollo di trattamento prevedeva PTA endoluminale o subintimale con o senza *stenting*, *debridement* chirurgico aggressivo e terapia antibiotica per via parenterale.

Risultati. Salvataggio d'arto nel 78,6% dei casi; eventi di amputazione maggiore nel 17,8% dei casi; successo tecnico della PTA nel 93% dei casi, una seconda PTA è stata effettuata nel 10% dei pazienti. La guarigione delle ulcere si è ottenuta nel 79,5% dei casi. La durata del follow-up è stata di 19,6 ± 7 mesi. La TcPO₂ a 1 mese è risultata significativamente aumentata rispetto al basale (7,8 ± 9 vs 52,4 ± 22 mmHg; p < 0,0001). La TcPO₂ alla fine del follow-up era simile a quella a un mese (47,7 ± 17 mmHg).

Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono che un approccio aggressivo multidisciplinare permette di ottenere i migliori risultati in termini di salvataggio d'arto nei pazienti diabetici altrimenti candidati ad amputazione maggiore.

Prevalenza della sindrome metabolica nel diabete di tipo 1 e nel diabete di tipo 2 con o senza anticorpi anti-GAD

Guglielmi C^{1,2}, Palermo A¹, Picardi¹, Manfrini S¹, Valeri C², Gigante A², Pozzilli P^{1,2}, Gruppo IMDIAB, Gruppo Action LADA

¹Area di Endocrinologia, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia; ²Centre of Diabetes, Queen Mary College, London, UK

Diversi studi hanno dimostrato come il diabete di tipo 2 (T2DM) si associ spesso alla sindrome metabolica (SM), essendo entrambi caratterizzati da insulino-resistenza, mentre per quanto riguarda il diabete di tipo 1 (T1DM) in letteratura è presente un solo lavoro, condotto sulla popolazione caucasica del nord Europa che riconosce una prevalenza di SM (criteri NCEP ATPIII) variabile dal 31% in pazienti con T1DM in buon compenso metabolico fino al 51% in pazienti con scarso controllo metabolico.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza di SM in un gruppo di 277 pazienti consecutivi (48% maschi e 52% femmine; età media 38 anni) con T1DM dell'Italia continentale afferenti ai centri antidiabetici del gruppo IMDIAB. Come gruppo di controllo abbiamo analizzato i dati di 180 soggetti consecutivi che volontariamente hanno partecipato allo screening svoltosi durante la giornata mondiale per la prevenzione del diabete dello scorso anno 2005. Nei soggetti arruolati sono state effettuate le misurazioni biochimiche (glicemia e lipidemia) e rilevazioni antropometriche (BMI e circonferenza vita). Secondo la classificazione NCEP ATPIII la prevalenza di SM nel T1DM è risultata del 15% interessando il 22% di tutti i maschi partecipanti allo studio e il 9% di tutte le femmine. Nella popolazione di controllo la prevalenza di SM è risultata del 27%. Per quanto riguarda invece il T2DM abbiamo studiato 501 pazienti consecutivi affetti da questa

patologia (261 maschi e 240 femmine). In questi abbiamo valutato la prevalenza di SM, sempre secondo i criteri NCEP ATPIII. In questo gruppo abbiamo anche dosato gli anticorpi antiGAD e 62 di questi pazienti sono risultati essere GAD+. Nel gruppo delle femmine l'80% dei soggetti GAD- e il 30% di quelli GAD+ è risultata affetta da MS (p < 0,001), nei maschi tale percentuale risultava rispettivamente del 53,9% e del 45,4% (p = ns). La familiarità per diabete compariva nel 65% delle femmine GAD- e nel 45,6% dei maschi GAD-. Una differenza significativa si è osservata nei pazienti GAD- allorché si sono confrontate le femmine vs i maschi rispetto all'età (50,8 ± 10,6 vs 48,6 ± 11,3; p < 0,03), alla pressione arteriosa (141,2 ± 18 vs 136,1 ± 16,3 mmHg; p < 0,01) e al BMI (33,1 ± 7,4 vs 30 ± 6 kg/m²; p < 0,001). Lo studio condotto nei pazienti affetti da T1DM è il primo riscontro che la prevalenza della SM nel T1DM in Italia risulta essere dimezzata rispetto al Nord Europa. Questo dato potrà assumere particolare rilevanza in un'analisi prospettica sulla prevalenza delle complicanze cardiovascolari associate alla SM nel T1DM in Italia. I risultati dello studio condotto nel gruppo di pazienti affetti da T2DM hanno invece dimostrato che la presenza del sesso femminile e la negatività agli anticorpi antiGAD definiscono un fenotipo di soggetto con T2DM associato a SM.

Diabete Italia, mese della prevenzione: screening per il rischio di patologia al piede

Mancini L, Bracaglia D, Nardone MR, Pitocco D, Vitiello C, Ranalli L, Visalli N, Lanciane R, Strollo F, Scavi AM, Gentile S, Cordone S, Di Fabio L, Urbani A, Rinaldi R, Santantonio G, Fetonti M, Maselli V, Iacovella C, Forte E, Amoretti R, Chiaramonte F, Clementi A, D'ambrogio E, Uccioli L

Comitato per la giornata mondiale del Diabete Regione Lazio 2005 e membri partecipanti al Mese della Prevenzione del Piede Diabetico

Introduzione. Il piede diabetico è una realtà clinica dagli elevati costi sociali ed economici. Il 2-3% dei diabetici ambulatoriali presenta una lesione ai piedi, il 6% dei diabetici si ricovera per ulcere agli arti inferiori o problemi a esse legati. Questa complicanza è responsabile del 25-50% dei giorni di ricovero. Oltre il 50% delle amputazioni non traumatiche viene effettuata nei pazienti diabetici e queste nel 30% dei casi sono amputazioni maggiori. I costi sono elevati nella gestione delle ulcere, nella gestione delle amputazioni, durante la degenza ospedaliera e nella fase di riabilitazione successiva.

Scopo. Abbiamo voluto valutare l'entità del problema a livello regionale e l'impatto di un programma di prevenzione primaria della lesione, sulla base dell'identificazione dei soggetti a rischio e il loro inserimento in un programma d'intervento.

Materiali e metodi. Partecipano allo studio 10 centri distribuiti su tutto il territorio regionale, già utilizzatori di modelli e metodiche standard per la valutazione del rischio d'ulcerazione, o disposti a utilizzarlo. Per la valutazione sono stati inclusi tutti i pazienti diabetici di tipo 1 e 2 afferenti nei suddetti centri per un totale di 210 pazienti.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un esame clinico e il loro rischio di patologia agli arti inferiori verrà identificato sulla base di uno dei seguenti criteri: *diabetic neuropathy index* > 2 e soglia di sensibilità vibratoria (VPT) misurata con biotesiometro > 25 volt a un piede e almeno > 20 al controlaterale (alluce o malleolo); polsi periferici non palpabili in alcuna sede e ABI inferiore a 0,9; storia di ulcera e/o amputazione pregressa.

Risultati. Dalla valutazione sono state identificate le seguenti classi di rischio.

Classe 0 =	Assenza di rischio. Neuropatia assente con o senza deformità, n = 81 (38,6%).
Classe 1a =	Rischio medio. Presenza di neuropatia, n = 17 (8,4%).
Classe 1b =	Rischio medio. Presenza di vasculopatia periferica di media entità, n = 47 (22,5%).
Classe 2a =	Rischio elevato. Presenza di neuropatia + deformità, n = 51 (24,4%).
Classe 2b =	Rischio elevato. Presenza di vasculopatia periferica, n = 7 (3,7%).
Classe 3 =	Rischio altissimo. Pregressa ulcera o amputazione, n = 7 (3,7%).
Ulcera in atto	n = 2 (0,31%).

Conclusioni. Dalla valutazione di un campione casuale, emerge che più della metà dei pazienti (63,01%) ha mostrato una condizione di rischio ulcerativo agli arti inferiori, in particolare si è visto essere molto rilevante la quota dei pazienti affetti da neuropatia (32,8%), condizione che può essere contrastata con un adeguato programma di prevenzione di cui si auspica l'attuazione. A conferma del frequente coinvolgimento del macrocircolo si è inoltre evidenziata una quota rilevante di pazienti con vasculopatia periferica (26,2%).

Metabolismo del colesterolo in soggetti normolipemici e nel diabete di tipo 2

Marini I, Ahimida M, Bertucci P, Cortese C, Federici G, Lala A
Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma

Abbiamo studiato i valori plasmatici di due indici di sintesi nella via biosintetica del colesterolo (latosterolo e desmosterolo) e due indici di assorbimento (sitosterolo e campesterolo) in 19 soggetti con diabete di tipo 2 (D) e in 96 soggetti normali (N) mantenuti a dieta standardizzata. In entrambi i gruppi la distribuzione dei singoli parametri era di tipo gaussiano, con una correlazione diretta tra i due indici di sintesi e i due indici di assorbimento. In N era presente una correlazione inversa tra latosterodizzata (proteine: 22%; carboidrati: 49%; grassi 29% di cui saturi: 6%; colesterolo: < 300 mg; fibre: 40 g). 96 soggetti (N) costituivano il gruppo di controllo [M: 70; F: 26; età media (anni): $37,9 \pm 14,1$; BMI (kg/m^2): $23,5 \pm 0,5$; HDL-c (mmol/L): $1,34 \pm$ terzile. Il 44% dei soggetti nel I terzile, il 63% nel II terzile e l'83% nel III terzile, erano bassi sintetizzatori (latosterolo < della media, pari a $5,97 \mu\text{mol}/\text{L}$); il 56% dei soggetti nel I terzile; il 37% nel II terzile; il 7% nel III terzile erano alti sintetizzatori.

L'84% di D presentava livelli di sitosterolo nel I terzile dei soggetti di controllo, il 10% nel II terzile e il 6% nel III terzile. La sintesi in D risultava bassa se valutata attraverso il latosterolo, ma elevata se valutata attraverso il desmosterolo. In D, rispetto a N, il desmosterolo era significativamente aumentato mentre il sitosterolo era significativamente ridotto. All'analisi di regressione in N il latosterolo si correlava negativamente con HDL e ApoA. In D il sitosterolo si è dimostrato un fattore predittore indipendente di HDL e ApoA; il latosterolo di ApoB; il desmosterolo di TG e Homa-Index. Nei pazienti con diabete di tipo 2 in buon controllo metabolico e in trattamento con dieta e ipoglicemizzanti orali la sintesi in D risultava bassa se valutata attraverso il latosterolo, ma elevata se valutata attraverso il desmosterolo. In D, rispetto a N, il desmosterolo era significativamente aumentato, mentre il sitosterolo era significativamente ridotto. All'analisi di regressione in N il latosterolo si correlava negativamente con HDL.

Variabilità glicemica a digiuno in pazienti diabetici di tipo 2 in trattamento combinato con ipoglicemizzanti orali e insulina

Moretti A, Mollica MR, Petrazzi L, Raparelli V, Laurenti O, De Mattia G

Dipartimento di Medicina Interna, Università Sapienza, Roma

Le malattie cardiovascolari sono le principali cause di morte dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e il Verona Study ha dimostrato che la variabilità della glicemia a digiuno è un indicatore indipendente predittivo di mortalità cardiovascolare. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto dell'aggiunta dell'insulina glargine rispetto all'insulina NPH sulla variabilità della glicemia a digiuno in pazienti in cattivo controllo metabolico con gli ipoglicemizzanti orali. Al tal fine sono stati selezionati 40 soggetti di ambo i sessi affetti da diabete mellito tipo 2 da almeno 5 anni con una $\text{HbA}_{1c} > 8\%$ in trattamento con sulfoniluree e metformina ai massimi dosaggi tollerati da almeno 6 mesi. Ai pazienti, randomizzati in 2 braccia parallele, è stata praticata terapia insulinica con glargine (A) o NPH (B) per 12 settimane e il dosaggio di insulina è stato titolato in accordo all'algoritmo terapeutico del *treat to target*. All'inizio e alla fine dello studio sono stati valutati peso, HbA_{1c} e glicemia a digiuno (FBG) e nelle ultime 4 settimane di trattamento sono stati registrati tutti i valori dell'automonitoraggio del mattino. Con questi dati è stata calcolata la media e il coefficiente di variazione della glicemia a digiuno. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il test T di Student per dati appaiati e non per i dati parametrici e il test di Wilcoxon per i non parametrici. I nostri risultati mostrano che dopo 12 settimane di trattamento entrambi i tipi di insulina sono in grado di migliorare il controllo metabolico riducendo in maniera statisticamente significativa sia l' HbA_{1c} sia la glicemia a digiuno (A: $\text{HbA}_{1c} 9,19 \pm 1,46$ vs $7,69 \pm 0,88$; $p = 0,0010$; FBG $202,68 \pm 59,72$ vs $129,33 \pm 30,06$; $p = 0,0013$; B: $\text{HbA}_{1c} 8,70 \pm 0,89$ vs $7,74 \pm 0,88$; $p = 0,0028$; FBG $214,72 \pm 48,83$ vs $110,22 \pm 34,09$; $p < 0,0001$). Il calcolo della media delle glicemie a digiuno nelle ultime 4 settimane non ha mostrato nessuna differenza tra i due trattamenti (A: $107,9 \text{ mg}/\text{dl} \pm 17,09 \text{ mg}/\text{dl}$ vs B: $103,2 \text{ mg}/\text{dl} \pm 15,24 \text{ mg}/\text{dl}$; $p = 0,41$) mentre la determinazione del coefficiente di variabilità ha dimostrato che l'insulina glargine è associata a una minore variabilità della glicemia a digiuno rispetto l'insulina NPH (CV $24,6\% \pm 8,7\%$ vs CV $32,7\% \pm 12,6\%$; $p = 0,04$). In conclusione l'insulina glargine si è dimostrata in grado di determinare una maggiore stabilità della glicemia a digiuno rispetto al trattamento con NPH; tali risultati assumono notevole importanza in quanto l'elevata instabilità della glicemia a digiuno è associata a un aumentato rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Utilità del *nondipping* come predittore di neuropatia autonoma nel diabete di tipo 1

Morganti R, Mandica S, Maiello MR, Spallone V

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma

Introduzione. Sebbene nel diabete sia ben documentato il valore prognostico della ridotta caduta notturna della pressione arteriosa (PA) (*nondipping*), il suo valore predittivo riguardo alla presenza di neuropatia autonoma (NA) non è invece stabilito. Questo studio ha valutato se il *nondipping*, definito come variazione giorno-notte della $\text{PA} \leq 0\%$, possa essere assunto come indice diagnostico di NA e la sua

accuratezza nel discriminare tra diabetici di tipo 1 con e senza NA.

Pazienti e metodi. In 87 diabetici di tipo 1 con normale funzione renale e non proteinurici (età 36 ± 11 , durata 17 ± 9 anni, BMI 24 ± 4 kg/m², HbA_{1c} $7,9 \pm 1,7\%$, creatinemia $0,76 \pm 0,18$ mg/dl, PA casuale $119/73 \pm 14/9$ mmHg, 23 microalbuminurici), abbiamo eseguito 4 test cardiovascolari standard e il monitoraggio 24-h della PA, e calcolato la variazione % giorno-notte (Δ) della PA sistolica (PAS) e diastolica (PAD).

Risultati. 16 pazienti avevano un Δ PAS e/o un Δ PAD $\leq 0\%$, e 13 di essi presentavano una NA ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$). Benché il *nondipping* fosse associato a retinopatia, nefropatia, neuropatia e ipertensione, in un'analisi multivariata con correzione per tutte le variabili associate, lo score autonomo, ricavato dalle risposte ai test cardiovascolari, risultava il maggior determinante del Δ PA ($p < 0,005$). D'altra parte, all'analisi di regressione logistica multipla con correzione per sesso, età, e BMI, l'odds ratio, per la presenza di NA, era 7 volte maggiore nei pazienti con Δ PAS $\leq 0\%$ rispetto a quelli senza (odds ratio 6,97, 95% CI 1,4-34,9; $p = 0,018$). Utilizzando l'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), il Δ PA presentava un'accettabile accuratezza diagnostica nel discriminare tra pazienti con e senza NA (area sotto la curva ROC $0,69 \pm 0,06$ e $0,72 \pm 0,05$ per Δ PAS e Δ PAD rispettivamente). I valori di cut-off più adeguati erano 0% per il Δ PAS [sensibilità 26% , specificità 95% , valore predittivo positivo (PPV) 87% , valore predittivo negativo (NPV) 49%] e 5% per il Δ PAD (sensibilità 26% , specificità 92% , PPV 81% , NPV 48%). Questi cut-off presentavano infatti i valori migliori di *likelihood ratio*, il rapporto tra sensibilità e (1-specificità), $5,2$ e $3,3$, rispettivamente. Il cut-off di 10% era invece dotato di bassa specificità (51% per il Δ PAS e 71% per il Δ PAD).

Conclusioni. Nei diabetici di tipo 1 con normale funzione renale, un valore di Δ PAS $\leq 0\%$, identifica con alta probabilità la presenza di NA. Il *nondipping* ai cut-off proposti può essere considerato un indice aggiuntivo di NA, dotato di alta specificità e bassa sensibilità, e la variazione giorno-notte della PA può essere legittimamente usata per la diagnosi di NA.

Il medico di medicina generale e la gestione del diabete mellito di tipo 2 non complicato nel Lazio: come migliorare la pratica clinica?

Pasquarella A¹, Guerrera C¹, Mandolini D¹, Perri C¹, Suraci C², Leotta S², Jefferson T³, Marrocco W⁴, Guasticchi G¹ (per il gruppo IMPEMEG)

¹Agenzia di Sanità Pubblica del Lazio, Roma; ²UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale S. Pertini, Roma; ³Cochrane Collaboration, Roma; ⁴Scuola di Formazione in Medicina di Famiglia della Regione Lazio, Roma

Obiettivo. Il progetto (IMPEMEG ISRCTN80116232) è volto a valutare l'efficacia di interventi per l'adozione da parte dei medici di Medicina Generale (MMG) del Lazio di una linea guida (LG) sulla gestione del diabete mellito di tipo 2 non complicato.

Metodi. Trial randomizzato a cluster a 3 bracci su un campione casuale di MMG del Lazio aderenti volontariamente allo studio. 252 MMG sono stati randomizzati al braccio 1 di intervento (n 84): corso di formazione, nel cui ambito è stata distribuita e condivisa la LG; braccio 2 di intervento (n 85): invio postale della LG con invito alla sua applicazione; braccio 3 di controllo (n 83): pratica clinica corrente. I MMG hanno individuato e caratterizzato i propri pazienti all'inizio dello studio. Il follow-up ha avuto la durata di 12 mesi (gennaio 2004-dicembre 2004) e la rilevazione dei dati è stata effettuata tramite

sistemi informativi regionali. Gli indicatori sono distinti in 3 gruppi: monitoraggio del compenso metabolico; prevenzione delle complicanze macrovascolari; prevenzione delle complicanze microvascolari. Sono stati calcolati anche indicatori riguardanti il ricorso al ricovero ospedaliero. I 3 gruppi di indicatori indagano visite e accertamenti eseguiti e farmaci assunti dai pazienti. Nell'ambito di ciascun gruppo sono identificate misure riassuntive dei principali accertamenti raccomandati (outcome principali): % pazienti che ha effettuato almeno 3 misurazioni di emoglobina glicosilata (a distanza non < 2 mesi una dall'altra) nell'anno; % pazienti che ha effettuato gli esami di screening delle complicanze macrovascolari almeno 1 volta nell'anno (profilo lipidico completo ed ECG); % pazienti che ha effettuato gli esami di screening delle complicanze microvascolari almeno 1 volta nell'anno (fundus oculi o visita oculistica, microalbuminuria, creatinemia o clearance della creatinina). Su tali outcome principali si basa essenzialmente la valutazione, finalizzata a registrare modificazioni del comportamento prescrittivo dei MMG.

Risultati. Si rileva nei diabetici identificati (n 6395), sulla base delle informazioni fornite dai MMG, un'elevata prevalenza di fattori di rischio. Il profilo di cura prima dell'intervento evidenzia importanti carenze nell'assistenza. Non si registrano, successivamente all'introduzione delle strategie sperimentate, differenze statisticamente significative fra i 3 bracci negli outcome principali.

Conclusioni. Interventi formativi e disseminazione delle LG paiono non risultare efficaci, da soli, nel modificare la pratica clinica. Ciò orienta verso interventi professionali più compositi e modelli organizzativo-gestionali finalizzati alla gestione integrata.

Screening per la prevenzione del diabete mellito tipo 2 in una popolazione afferente ad ambulatori della CRI

Patri P¹, Beccatti R¹, Olivero G¹, Allegrini L¹, Papacchioli A¹, Santantonio G², Sebastiani S², Massa L², Turchetti G²

¹Infermiere Volontarie CRI; ²UOC Medicina Interna Ospedale S. Paolo, Civitavecchia

Introduzione. La CRI svolge la propria opera assistenziale in 2 ambulatori di Civitavecchia. Lo scopo della ricerca è stato quello di valutare quanti, tra i soggetti che afferiscono a tali strutture, sono a rischio di sviluppo diabete mellito tipo 2. La ricerca ha avuto il patrocinio della ASL Roma F.

Materiali e metodi. Ai soggetti non diabetici è stato somministrato il questionario di Tuomilehto e sono stati rilevati altezza, peso, circonferenza addominale, PA e glicemia capillare. In base ai risultati, i soggetti sono stati poi stratificati in categorie di rischio.

Risultati. In un periodo di 6 mesi circa sono stati osservati 296 soggetti (158 maschi e 178 femmine), stratificati per età: $18\% < 45$ anni, $17\% 45-54$ anni, $24\% 55-64$ anni, $41\% > 65$ anni. Il 52% non svolgeva abitualmente attività fisica. Il 77% non assumeva farmaci antipertensivi e il 77% non aveva mai presentato un'iperglicemia. Il 28% presentava un BMI < 25 kg/m² mentre il 47% presentava un BMI di $25-30$ kg/m² e il $25\% > 30$ kg/m². Il 50% non presentava familiarità diabetica. La circonferenza addominale era così ripartita: nei maschi $16\% < 94$ cm, $27\% 94-102$ cm, $57\% > 102$ cm; nelle femmine $11\% < 80$ cm, $18\% 80-88$ cm, $71\% > 88$ cm. La stratificazione in categorie di rischio era così ripartita: 10% rischio minimo, 20% rischio leggermente elevato, 40% rischio moderato, 24% rischio alto, 6% rischio molto alto. I soggetti a più elevato rischio erano quelli con età più elevata, con familiarità diabetica, sedentari, con sovrappeso/obesità viscerale.

Discussione. I risultati della ricerca hanno evidenziato, nella popolazione osservata, un 30% di soggetti a rischio alto o molto alto di sviluppare il DMT2. È stato confermato inoltre che l'età, la familiarità, la sedentarietà e la presenza di sovrappeso od obesità (con distribuzione viscerale dell'adipe) costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo della malattia diabetica.

Bibliografia. Lindstrom J, Tuomilehto J. *The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk.* Diabetes Care 2003;26:725-31.

Livelli di proteina C reattiva ultrasensibile a 12 mesi dalla diagnosi di diabete mellito tipo 1

Picardi A, Valorani MG, Vespasiani Gentilucci U, Manfrini S, Cappa M, Guglielmi C, Bizzari C, Pozzilli P, IMDIAB Group*

Area di Endocrinologia e Medicina Interna, Università Campus Bio-Medico, Roma

Premesse e scopo. La determinazione di proteina C reattiva (CRP) è considerata un marcatore di rischio cardiovascolare. Abbiamo voluto verificare l'andamento dei livelli di proteina C reattiva e di alpha(1)-glicoproteina acida (AGP) – un'altra proteina di fase acuta – nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (T1DM), alla diagnosi (T0) e dopo 12 mesi di terapia insulinica intensiva (T12).

Metodi. CRP e AGP sono state determinate in 44 pazienti con T1DM alla diagnosi (26M/18F, età media $14,9 \pm 9,1$ anni) e dopo 12 mesi di terapia insulinica intensiva, e in 44 controlli, mediante tecnica immuno-nelometrica ultra-sensibile (us).

Risultati. Le concentrazioni di us-CRP e di AGP sono risultate confrontabili nei pazienti diabetici e nei controlli. I livelli di us-CRP sono risultati significativamente aumentati nei pazienti a T12 rispetto a T0 [0,69 (0,14-15,5) vs 0,43 (0,14-7,47) mg/L, $p < 0,05$; nei maschi: 0,77 (0,14-15,5) vs 0,35 (0,14-7,47) mg/L, $p < 0,05$; per le femmine l'aumento non è risultato significativo rispetto a T0]. I livelli di AGP erano sovrapponibili a T12 rispetto a T0. Non abbiamo riscontrato correlazioni significative tra us-CRP e l'indice di massa corporea, il C-peptide, l'emoglobina glicosilata e il fabbisogno insulinico. Abbiamo riscontrato una forte correlazione tra i valori di us-CRP a T0 e a T12 ($r = 0,73$, $p < 0,001$); i pazienti con us-CRP al di sopra del 50° percentile alla diagnosi presentavano valori di us-CRP a T12 significativamente più elevati rispetto ai pazienti con us-CRP al di sotto del 50° percentile [1,61 (0,18-15,5) vs 0,16 (0,14-1,92) mg/L, $p < 0,0001$], e ai controlli [0,55 (0,14-6,50), $p = 0,001$].

Conclusioni. Riportiamo per la prima volta che, nonostante un buon controllo metabolico, 1 anno di T1DM è sufficiente a determinare un incremento dei livelli di us-CRP, soprattutto nei pazienti maschi. I livelli di us-CRP alla diagnosi sono predittivi dei valori osservati a 12 mesi, il che suggerisce la possibilità di selezionare un sottogruppo di pazienti che richiedono un più stretto follow-up per eventuali complicazioni cardiovascolari.

*IMDIAB Group: Paolo Pozzilli, Natalia Visalli, Silvia Manfrini, Elvira Fioriti, Luciana Valente, Chiara Guglielmi, Giuseppina Beretta Anguissola, Flavia Costanza, Laura Cipolloni, Manon Khazrai Merola, Annalisa Montemari, Maria Cristina Matteoli, Patrizia Patera, Antonio Crinò, Marco Cappa, Carla Bizzari, P. Angelo Lauria Pantano, M. G. Cavallo, Riccardo Schiaffini, Sabrina Spera, Concetta Suraci, Dario Pitocco, Giovanni Ghirlanda.

Correlazioni tra le caratteristiche clinico-metaboliche e il fabbisogno insulinico nella secondary failure: presentazione del protocollo e dei primi risultati

Pisano R, Lanzara S, Ciarmatori A, Gaudio M, Peruzzi AM, Di Pietro S

IRCCS INRCA Roma

Razionale. Numerosi sono i tentativi e le modalità di approccio al problema delle dosi iniziali di terapia insulinica in un paziente diabetico tipo 2 in secondary failure. Il problema è divenuto più attuale da quando la disponibilità terapeutica di analoghi dell'insulina a effetto prolungato rende proponibile con maggior frequenza la terapia combinata tra ipoglicemizzanti orali e insulina. Molti sono i fattori che possono influenzare le dosi necessarie di insulina per ottenere un buon compenso metabolico e tra questi sono stati particolarmente studiati: la resistenza insulinica, la produzione beta-pancreatica residua, gli anni di malattia, la glucotossicità, lo stile di vita. Iniziare la terapia insulinica per un breve periodo con microinfusore potrebbe abbreviare i tempi per ottenere glicemie stabili e soddisfacenti e al momento dell'interruzione della somministrazione potrebbe essere sufficiente sostituire il bolo basale del microinfusore con le stesse dosi di analogo ad azione prolungata.

Scopo del lavoro. Cercare di correlare i dati clinico-metabolici dei pazienti diabetici di tipo 2 in secondary failure con le necessità terapeutiche per ottenere un buon compenso metabolico e in particolare la quantità di insulina che è necessario somministrare in aggiunta alla terapia orale al fine di mantenere stabilmente l'emoglobina glicata minore o uguale al 7%. In particolare fornire indicazioni sulla dose iniziale di insulina con cui cominciare la terapia combinata, al fine di ridurre il tempo necessario a raggiungere la giusta dose di insulina per ottenere velocemente il compenso metabolico ottimale. Ci si propone inoltre, in un gruppo di pazienti, di far precedere la terapia insulinica con analogo lento da un periodo di somministrazione di analogo rapido tramite microinfusore nell'ipotesi che questa via di somministrazione, ottenendo un profilo insulinico più fisiologico, venga a ridurre la glucotossicità e quindi a raggiungere la dose finale in un tempo più breve.

Materiale e metodi. Sono stati esaminati 20 pazienti ricoverati nel nostro istituto con la diagnosi di secondary failure, età media 67,8 anni (7 maschi e 13 femmine), HbA_{1c} media 10,4%, BMI medio 28,5 kg/m², media anni di ipoglicemizzanti orali 17,8, media anni di malattia 18, età media alla diagnosi 49,7 anni, indice HOMA 3,2, C peptide medio 2,6. I soggetti sono stati suddivisi in maniera random in due sottogruppi con caratteristiche simili per età, BMI, HbA_{1c}, durata di malattia. A nove pazienti, in associazione a una dose nota di ipoglicemizzanti orali, è stato applicato il microinfusore insulinico per la sola somministrazione del bolo basale a dosi crescenti fino al raggiungimento del compenso metabolico soddisfacente. I parametri di base vengono ricontrattati dopo 1, 3 e 6 mesi cercando correlazioni significative tra i dati in ingresso e la farmacoterapia necessaria per il conseguimento stabile del buon compenso metabolico. Al momento solo 3 pazienti del primo gruppo hanno completato il follow-up. Undici pazienti invece hanno iniziato terapia combinata con analogo insulinico lento partendo da otto unità/24 ore a dosi crescenti. I primi risultati, peraltro parziali, sembrano confermare l'ipotesi di lavoro. Dall'analisi dei primi dati sui rapporti fra caratteristiche cliniche e unità di insulina necessarie a ottenere il compenso metabolico sono emerse le correlazioni: con HbA_{1c} ($r = 0,48$ $p < 0,3$), con BMI ($r = 0,41$ $p = 0,59$ ns), con gli anni di terapia con ipoglicemizzanti orali prima della secondary failure ($r = 0,52$ $p < 0,2$).

Volumi e costi delle amputazioni maggiori relative ai pazienti diabetici dal 1996 al 2005 nella Regione Lazio

Ruotolo V¹, Pasquarella A², Mandolini D², Giurato L¹, Di Carlo S¹, Uccioli L¹

¹Medicina Interna, Policlinico Tor Vergata, Roma; ²Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio

Le complicanze degli arti inferiori sono responsabili del maggior numero di ricoveri ospedalieri nei pazienti diabetici e le

amputazioni maggiori sono una delle conseguenze più invalidanti della malattia. Inoltre, considerando i costi sanitari e socio-assistenziali da cui è gravata l'amputazione maggiore, già dal 1989 la Dichiarazione di S. Vincent ha stabilito di ridurre il tasso di amputazione del 50% come uno degli obiettivi prioritari. Al fine di verificare il raggiungimento di tale obiettivo è fondamentale ottenere dati attendibili che permettano di quantizzare il fenomeno. A tutt'oggi non esiste una rilevazione del numero delle amputazioni eseguite nel Lazio negli ultimi dieci anni. Abbiamo utilizzato l'archivio delle dimissioni ospedaliere (SDO) come mezzo semplice e ragionevolmente accurato per l'identificazione dei casi di amputazione e seguirne l'andamento temporale dal 1996 al primo semestre del 2005, valutandone anche i costi. Annualmente abbiamo incrociato i dati delle amputazioni maggiori riconducibili al DRG 113 con la diagnosi di diabete mellito, ricavando così una stima del fenomeno squisitamente nella popolazione diabetica. Dal 1996 al 2005 sono state registrate in tutto 4262 dimissioni riconducibili ad amputazione maggiore di arto inferiore; di queste 1960 presentavano come diagnosi principale o secondaria il diabete mellito. Per ogni anno la diagnosi principale più frequentemente riportata risulta essere la gangrena degli arti inferiori. L'età media è di $73,1 \pm 0,8$ anni; il sesso maschile risulta prevalente (61,7%); le degenze media è di $30 \pm 1,7$ giorni. La mortalità, ricavata dal tipo di dimissione, si è verificata in 619 pazienti (14,9%) di cui 247 erano diabetici.

I costi per ciascun paziente che subisce un'amputazione maggiore ammontano in media a 10.000 euro con una spesa totale nell'arco di questi dieci anni di euro 40.310.845.

Come risulta evidente il tasso di amputazione maggiore nel Lazio presenta un trend stabile sia nei diabetici sia nei non diabetici, senza alcuna deflessione, ed è gravato da alti costi e da un'elevata mortalità.

Pazienti con DRG 113					
	1996	1997	1998	1999	2000
Totale	422	428	479	451	435
Diabetici (%)	39,1	39,5	46,1	44,8	46,2
	2001	2002	2003	2004	2005
Totale	488	456	451	436	216
Diabetici (%)	44,3	52,4	51,9	46,1	51,9

Glitazoni ed edema maculare

Tatti P, Boise D, Costanza F, Di Mauro P, Arrigoni F, Masselli L

UOC Diabetologia ed Endocrinologia Ospedale San Giuseppe, Marino (Roma)

Premessa. L'edema maculare costituisce una temibile complicanza del diabete mellito e rappresenta inoltre la causa più comune di perdita della funzione visiva nei pazienti diabetici. Recentemente sono stati segnalati diversi casi di edema maculare in soggetti diabetici in trattamento farmacologico con rosigitazione. In alcuni casi riportati l'edema maculare andava incontro a risoluzione o miglioramento dopo sospensione del farmaco o riduzione della dose. Tale studio intende valutare l'associazione tra trattamento con glitazoni ed edema maculare nell'ambito della popolazione diabetica afferente presso l'UOC di Diabetologia dell'Ospedale San Giuseppe di Marino.

Materiali e metodi. Sono stati studiati 84 soggetti in trattamento con rosigitazione, di cui 55 maschi (65,5%) e 29 femmine (34,5%), età media $59 \pm 9,9$ aa (range 36-78 aa) con durata media di trattamento pari a $14,8 \pm 10,8$ mesi. Per quanto riguarda il controllo glicometabolico di tali soggetti la media delle ulti-

me 3 rilevazioni di HbA_{1c} è risultata pari a $8 \pm 1,4\%$. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a esame del fondo oculare tramite retinografo non miadriatico, valutazione dell'acuità visiva e test al colore.

Risultati. Dei soggetti studiati 28 non hanno subito variazioni dell'acuità visiva nel corso degli ultimi 12 mesi. Segnaliamo un solo caso sospetto di edema maculare in un soggetto con diabete di lunga data e RD proliferante già nota. Nessuno degli altri soggetti trattati con rosigitazione ha mostrato lesioni retiniche rilevanti.

Discussione. I risultati del nostro studio non evidenziano associazione tra la terapia con glitazoni e comparsa di edema maculare.

Indici nutrizionali nei soggetti con diabete tipo 2 e negli obesi

Tatti P, Costanza F, Cutrupi D

UOC Diabetologia ed Endocrinologia Ospedale San Giuseppe, Marino (Roma)

Premessa. *Total body impedance analysis* costituisce una metodica semplice e veloce in grado di fornire informazioni sulla composizione corporea e sullo stato nutrizionale di un soggetto. Lo scopo di questo studio è valutare gli indici nutrizionali nell'ambito di una popolazione costituita da soggetti obesi e affetti da diabete tipo 2 applicando la metodica precedentemente descritta.

Materiali e metodi. Sono stati studiati 114 soggetti obesi e con diabete tipo 2 (F = 68, M = 46, età media $51,7$ aa $\pm 14,8$, BMI 32 kg/m² $\pm 6,2$). Tutti sono stati sottoposti a esami ematochimici di routine e valutazione della composizione corporea mediante *total body impedance analysis*.

Risultati. Sono stati rilevati i seguenti dati: massa grassa (FM) = $36,8\% \pm 8,5$, massa magra (FFM) = $63,9\% \pm 8,5$, indice di cellularità (BCMI) = $53,3\% \pm 8,9$, acqua corporea totale (TBW) = $47,6\% \pm 6,1$, acqua extracellulare (ECW) = $43,7\% \pm 4,1$, acqua intracellulare (ICW) = $56,2\% \pm 4,1$. Sono stati inoltre riscontrati lievi segni di anemia associati a iposideremia.

Discussione. Tali risultati mettono in luce uno stato di malnutrizione nell'ambito del campione esaminato, nonostante il valore elevato di BMI. Il contenuto idrico è risultato ridotto come a esprimere uno stato di disidratazione. È in corso presso il nostro Centro uno studio per verificare se tali segni di malnutrizione siano aggravati da uno stile di vita scorretto e da un'alimentazione non equilibrata e se l'introduzione nella dieta di integratori alimentari possa ovviare al problema.

Profilo di cura del paziente con sindrome metabolica all'interno della UOC di Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche - Ospedale S. Pertini, Roma

Valentino S, Fontana L, Ceccarelli G, Suraci C, Visalli N, Leotta S

UOC di Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale S. Pertini, Roma

Nel corso del 2004 è stato attivato da parte dell'UOC di Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche l'ambulatorio di "Dislipidemie e Malattie Metaboliche" presso l'Ospedale S. Pertini di Roma. Il crescente interesse verso condizioni patologiche largamente diffuse nella popolazione come l'ipercolesterolemia o l'ipertrigliceridemia, la loro embricazione con altri fattori di rischio cardiovascolare quali l'obesità o l'ipertensione arteriosa, avente come possibile risultante la sindrome metabolica, induce gli operatori a una particolare attenzione diagnostica, terapeutica

ca e preventiva. A tal proposito, abbiamo pensato a un approccio integrato che preveda la presenza di più figure professionali di ruolo presso la UOC (medici specialisti, dietisti, infermieri) che operano e interagiscono secondo tempi e modalità codificate. La presa in carico del paziente si basa su un intervento che si articola in: fase diagnostica, mediante rilevazione dei parametri antropometrici, dello stato pressorio, della presenza di alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e uratico che culmina, generalmente, in un'indagine nutrizionale; fase terapeutica, mediante prescrizione dietetica personalizzata o farmacologica; fase educativa o di prevenzione, con puntualizzazione delle correlazioni tra grado di eccesso ponderale e abitudini alimentari o la sedentarietà, promozione dell'attività fisica e di cambiamenti dello stile di vita mediante opportuna terapia educativa, per singolo o per gruppo.

Attività di certificazione di esenzioni per patologia dal ticket del SSN relativamente alle seguenti patologie: ipercolesterolemia e patologie correlate alla sindrome metabolica quali l'ipertensione arteriosa e diabete mellito.

Per quanto riguarda la diagnosi di sindrome metabolica ci si attiene ai criteri stabiliti dall'ATP III.

Dall'attività ambulatoriale di questi mesi sempre più si rileva l'importanza dell'incidenza dell'elevata circonferenza ombelicale e dei livelli di trigliceridemia, confermando il nostro approccio che vede nella elaborazione di una dieta personalizzata e nella terapia educativa uno dei suoi imprescindibili punti di forza.

Diabete e gravidanza: esperienza di ambulatorio congiunto

Visalli N¹, Altomare M¹, Abbruzzese S¹, Carletti S¹, Certomà A¹, Suraci C¹, Leotta S¹, Papagni A², Passarello A², Lei D², Felici A², Giovannini M²

¹UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche; ²UOC Ginecologia e Ostetricia, Ospedale S. Pertini, Roma

Per ottimizzare la gestione del diabete in gravidanza si è costituito nell'aprile 2004 presso l'Ospedale S. Pertini un Ambulatorio congiunto che prevede la contemporanea presenza di un diabetologo, un ginecologo, un ostetrico, un dietista, un infermiere che seguono la paziente in un percorso dedicato. Sono state

seguite 86 pazienti, età media $34 \pm 4,3$ anni, 40 con diabete gestazionale (GDM) e 26 con un'anomalia minore, 5 non diabetiche (ND), inviate all'ambulatorio per sospetto diabete gestazionale per minicarico positivo non confermato dalla curva da carico con 100 g di glucosio, 7 con T1DM, 8 con T2DM. Tutte le pazienti sono state inviate all'ambulatorio da strutture ginecologiche in cui viene prescritto routinariamente tra la 24-28^a settimana il test di Carpenter.

Il ginecologo ha seguito ecograficamente tutte le pazienti, per monitorare la crescita fetale durante il 3° trimestre. L'ostetrico ha seguito le pazienti durante la gravidanza, le ha preparate e seguite per il parto, preferibilmente effettuato presso il nostro ospedale, le ha iniziate all'allattamento al seno, ove possibile (56%). Tutte le pazienti sono state seguite dalla dietista per la terapia nutrizionale (dieta non inferiore a 25 kcal/peso attuale/giorno, CHO 45-60%), utilizzando gli scambi dei CHO per le pazienti trattate con insulina e la piramide alimentare per le pazienti non insulino-trattate. Un fisioterapista ha educato le pazienti a un programma di moderato esercizio fisico.

Caratteristiche dei gruppi. Le pazienti con T2DM hanno un'età di $30,7 \pm 2,1$ anni significativamente più bassa delle pazienti con GDM $34 \pm 3,6$ anni ($p 0,04$) e delle pazienti con un'anomalia minore $35,6 \pm 5,2$ anni ($p 0,004$). Le pazienti con T2DM hanno familiarità di 1° per T2DM nel 50% dei casi, quelle con GDM nel 32%. Erano obese prima della gravidanza il 50% delle pazienti con T2DM, il 15% di quelle con GDM, l'11,5% con anomalia minore. L'incremento di peso durante la gravidanza è stato significativamente più basso nelle pazienti con T2DM $8,3 \pm 5,5$ ($p 0,02$), nelle donne con T1DM $8,7 \pm 5,7$ ($p 0,03$), nelle donne con GDM $10 \pm 5,8$ ($p 0,03$), rispetto alle donne ND $16,7 \pm 13,6$. Il 75% delle donne con T2DM seguite ha sviluppato durante la gravidanza ipertensione. Il trattamento insulinico è stato utilizzato nel 45% delle pazienti con GDM e nel 23% delle pazienti con anomalia minore.

Risultati. La durata della gravidanza non è stata significativamente diversa nei vari gruppi di pazienti: $38,3 \pm 1,8$. Il 25% delle donne con GDM e il 30,7% delle donne con anomalia minore hanno partorito con parto spontaneo. Non ci sono state differenze significative nel peso dei bambini alla nascita nei vari gruppi di pazienti (3190 ± 475 g).

Il 5% delle pazienti con GDM e l'11,5% di quelle con anomalia minore a 8 settimane dal parto è risultata IFG o IGT.