

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

Congresso Congiunto Triveneto SID-AMD

Padova, 29 novembre 2008

Comitato Scientifico: A. Lapolla, R. Bonadonna, A. Maran, F. Mollo, E. Moro, M. Strazzabosco, G. Targher

Riassunti

Ruolo del *genetic load* degli alleli di rischio di sette geni responsabili di diabete di tipo 2 nel determinare la funzione β -cellulare e la sensibilità insulinica nei pazienti con diabete di tipo 2 alla diagnosi

Bonetti S, Trombetta M, Boselli L, Malerba G, Trabetti E, Muggeo M, Pignatti PF, Bonadonna RC, Bonora E

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche; Dipartimento Materno-Infantile e di Genetica, Università di Verona

Il diabete di tipo 2 (DM2) è una malattia complessa, influenzata da fattori ambientali e genetici, e causata da alterazioni della funzione β -cellulare e della sensibilità insulinica. Recenti *Genome Wide Association Scan* hanno individuato molti nuovi loci (circa 20) associati a DM2, che si sono aggiunti ai già noti PPAR- γ e KCNJ11, e tra i quali spicca il gene TCF7L2 che al momento risulta avere l'effetto maggiore. In questo lavoro abbiamo genotipizzato 7 SNP, il cui ruolo nel rischio genetico del DM2 è stato ampiamente confermato. Cinque di questi loci (rs7903146 in TCF7L2, rs1111875 in HHEX, rs10946398 in CDKAL1, rs5219 in KCNJ11, rs679931 in CACNA1E) sono noti per essere principalmente coinvolti nelle alterazioni della funzione β -cellulare. Gli altri due (rs1801282 in PPAR- γ e rs10944498 in ENPP1) agiscono probabilmente sulla sensibilità insulinica. L'obiettivo del nostro studio era quello di valutare l'effetto combinato di più alleli di rischio presenti contemporaneamente (*genetic load*) sui parametri metabolici e fisiopatologici dei pazienti con DM2 neodiagnosticato.

La popolazione in esame è costituita da 312 pazienti con DM2 neodiagnosticato, negativi per anticorpi anti-GAD e mai trattati con terapia farmacologica antidiabetica o in *washout* farmacologico. In tutti, oltre alla caratterizzazione clinica standard, sono state misurate funzione β -cellulare (OGTT analizzato con modelli matematici *ad hoc*) e sensibilità insulinica (clamp euglicemico iperinsulinemico) con metodi di riferimento.

I soggetti sono stati divisi in 3 gruppi a seconda del numero di alleli di rischio di cui erano portatori: meno di 6 alleli di rischio (< 6), da 6 a 8 (6-8) e più di 8 (> 8). I pazienti con meno di 6 alleli di rischio avevano una glicemia a digiuno significativamente ridotta (< 6: $6,7 \pm 0,3$ mmol/L, 6-8: $7,4 \pm 0,2$ mmol/L, > 8: $7,3 \pm 0,4$ mmol/L,

$p < 0,02$ secondo ANOVA) e una tendenza alla riduzione dei valori di controllo derivativo (< 6: 786 ± 146 , 6-8: 553 ± 80 , > 8: 652 ± 162 [(pmol/m² BSA)/(mM/min)], $p < 0,06$ secondo ANOVA). Inoltre, la curva dose-risposta che lega la glicemia (asse delle x) alla velocità di secrezione insulinica (asse delle y) era ridotta di circa il 25% nei portatori di 6 o più alleli di rischio, rispetto ai pazienti portatori di meno di 6 alleli di rischio ($p < 0,02$ secondo ANOVA). Nessuna influenza del *genetic load* è stata rilevata sulla sensibilità insulinica.

Conclusioni. Gli alleli di rischio di TCF7L2, HHEX, CDKAL1, KCNJ11, CACNA1E, PPAR- γ e ENPP1 hanno effetto additivo nel determinare una riduzione della funzione β -cellulare nei pazienti con diabete di tipo 2 neodiagnosticato. Questo dato fisiopatologico è coerente con la nozione che il rischio genetico di sviluppare diabete di tipo 2 è la risultante di un effetto additivo, o più che additivo, degli alleli di rischio, di cui ciascun individuo è portatore. Inoltre, la genotipizzazione dei pazienti con DM2 alla diagnosi potrebbe essere utile per una valutazione fisiopatologica dettagliata dei pazienti, altrimenti inattuabile in ambito clinico.

Predittori del peso alla nascita nei bambini di madri con diabete gestazionale

Bonin C, De Cata AP, Zenere M, Bettinazzi F, Tecilazich F, Signori C, Forner S, Travagliati V, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna R, Moghetti P

Divisioni di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo ed Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona

Introduzione. Il diabete gestazionale (GDM) è una patologia molto comune, con una prevalenza stimata dal 5 al 7% di tutte le gravidanze e rappresenta un'importante causa di complicazioni materno-fetali. Una delle manifestazioni cliniche più frequenti in questa patologia è la macrosomia fetale. Anche se esiste una relazione generale fra glicemia materna e parametri biometrici fetali, ancora non è chiaro quali fattori partecipino a modulare la crescita fetale in questa condizione.

Scopo. Valutare quali fattori influenzano il peso alla nascita nei bambini nati da donne con diabete gestazionale (GDM).

Metodi. In 105 gravidanze non gemellari complicate da GDM, monitorate al Servizio di Diabetologia e alla Divisione di Ostetricia e

Ginecologia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona, sono stati registrati durata della gestazione, modalità del parto, sesso, peso e vitalità del neonato, antropometria fetale all'ecografia, precedenti ostetrici materni, familiarità per diabete, età, etnia, fumo, peso materno pregravidico e nell'ultimo trimestre di gravidanza, HbA_{1c} alla 30^a e 36^a settimana di gestazione, glicemie al minicarico, all'OGTT, nei controlli a digiuno e postprandiali, terapia antidiabetica. Le pazienti hanno ricevuto prescrizioni dietetiche ed eventualmente terapia insulinica con gli obiettivi di contenere la crescita ponderale, mantenere la glicemia a digiuno < 95 mg/dl, quella alla prima ora postprandiale < 130 mg/dl, l'HbA_{1c} nella norma e di contrastare le evidenze ecografiche di macrosomia fetale.

Risultati. Il peso medio (\pm DS) dei neonati (52% maschi) era di 3306 \pm 617 g con una durata media della gravidanza di 38,6 \pm 1,9 settimane. La percentuale di tagli cesarei era del 43% e la familiarità per diabete del 57%. L'età media materna era 32,5 \pm 5,1 anni e il BMI pregravidico 24,6 \pm 4,0 kg/m². L'aumento ponderale durante la gravidanza era di 10,0 \pm 5,7 kg. Il 54% del campione era costituito da primipare e circa il 20% delle restanti donne aveva già avuto in precedenza un GDM. L'etnia era caucasica nel 70% dei casi. L'HbA_{1c} alla diagnosi era 5,4 \pm 0,6% e il 38% delle pazienti è stato trattato con insulina.

All'analisi multivariata (Tab. 1), il peso neonatale era associato in maniera indipendente a settimane di gravidanza, BMI materno pregravidico, incremento ponderale materno in gravidanza, parità e terapia insulinica (varianza complessiva spiegata dal modello circa 66%). Non era invece predetto dai valori di glicemia o HbA_{1c}. Tuttavia, la variazione della circonferenza addominale all'ecografia fetale rilevata fra la 30^a e la 36^a settimana di gestazione correlava positivamente con la variazione di HbA_{1c} nel medesimo periodo (Fig. 1).

Tabella 1 Predittori del peso alla nascita all'analisi multivariata.

	Coefficiente	Errore standard	p
BMI pregravidico	34,0	12,8	0,0099
Settimana parto	210,4	25,9	0,0001
Delta peso in gravidanza	23,7	9,2	0,0128
Trattamento insulinico	278,2	109,9	0,0139
Familiarità diabete	-196,8	99,1	0,0517
Nullipara	-320,3	98,9	0,0019
Ultima emoglobina glicosilata	-99,6	105,5	0,3487
Maschio	83,1	98,1	0,4003
Delta emoglobina glicosilata	13,3	157,2	0,9330

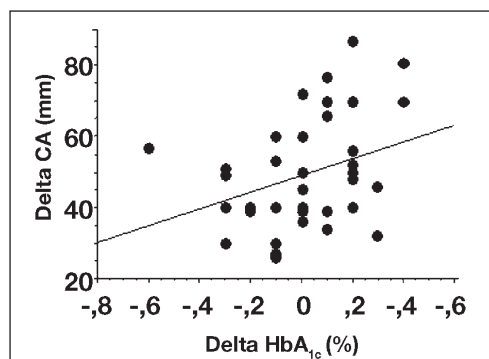


Figura 1 Correlazione fra variazioni dell'HbA_{1c} e della circonferenza addominale (CA) fetale all'ecografia nel corso dello studio.

Conclusioni. L'eccesso ponderale materno appare giocare un ruolo primario nel rischio di macrosomia fetale associato a diabete gestazionale e questo suggerisce l'importanza di intervenire attivamente per contenere l'aumento di peso in gravidanza. La mancanza di alterazioni del peso medio neonatale nel nostro campione e le deboli correlazioni osservate fra peso neonatale e parametri glicometabolici riflettono verosimilmente i risultati dell'intervento terapeutico.

Fase postprandiale e parametri emodinamici nell'insulino-resistenza. Valutazione mediante cardiografia a impedenza

Boscari F¹, Rossi E¹, Guerra S², Sparacino G², Tiengo A¹, Avogaro A¹, Vigili de Kreutzenberg S¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale;

²Dipartimento di Ingegneria Informatica, Università di Padova

Premesse. È noto da tempo lo stretto legame tra i disturbi del metabolismo glucidico/sensibilità insulinica e la patologia cardiovascolare. I meccanismi eziopatogenetici che legano metabolismo a patologia aterosclerotica sono mediati dall'insulino-resistenza e dall'iperglicemia, che *in primis* determinano un'alterata risposta vascolare.

Obiettivo. Valutare i principali parametri emodinamici, determinati mediante metodica non invasiva (cardiografia a impedenza) e le loro possibili associazioni con i parametri biomorali a digiuno e in fase postprandiale, in soggetti con diverso grado di insulino-sensibilità.

Materiale e metodi. Hanno partecipato allo studio 35 volontari sani (23 M, 12 F) che sono stati monitorati mediante cardiografia a impedenza, in condizioni basali, durante l'ingestione di un pasto standard e nelle tre ore successive. Oltre ai principali parametri antropometrici e biomorali, abbiamo valutato l'indice cardiaco (CI), le resistenze vascolari sistemiche indicizzate (SVRI), la frazione di eiezione (EF), il lavoro cardiaco del ventricolo sinistro (LCWI), a digiuno, 60', 120' e 180' dopo pasto. Per ciascun soggetto veniva inoltre calcolato il grado di insulino-sensibilità, Si, applicando al pasto l'analisi dei modelli minimi.

Risultati. In base alla mediana di Si i soggetti vengono definiti insulino-resistenti (IR) e insulino-sensibili (IS). A digiuno IS e IR mostrano BMI, glicemia, insulinemia, C-peptide e trigliceridemia significativamente differenti, mentre non si apprezzano differenze nei parametri emodinamici, compresi i valori pressori. SVRI risultano significativamente correlate a BMI ($p = 0,002$), trigliceridi ($p = 0,006$), insulinemia ($p = 0,009$), C-peptide ($p = 0,024$) e inversamente a Si ($p = 0,046$) e colesterolo HDL ($p = 0,04$). CI si associa significativamente alle concentrazioni di FFA ($p = 0,022$) e colesterolo HDL ($p = 0,001$), inversamente con BMI ($p = 0,004$), trigliceridemia ($p < 0,001$), insulinemia ($p = 0,006$) e C-peptide ($p = 0,034$). EF correla con le concentrazioni di colesterolo HDL ($p = 0,018$) e inversamente con BMI ($p = 0,001$), trigliceridi ($p < 0,001$), insulina ($p = 0,01$) e C-peptide ($p = 0,034$). In fase postprandiale si osservano differenze significative dei parametri biomorali sia rispetto al basale sia tra i gruppi; CI e LCWI si riducono significativamente, rispetto al basale, in tutti i soggetti; a 60' dall'ingestione del pasto SVRI si riducono maggiormente in IS rispetto a IR ($p = 0,042$).

Conclusioni. I risultati del presente studio dimostrano un significativo effetto del pasto sulla funzione cardiovascolare. In presenza di insulino-resistenza, le modificazioni emodinamiche indotte dal pasto appaiono caratterizzate da una minore vasodilatazione. Esistono inoltre strette correlazioni, sia a digiuno sia in fase postassorbitiva, tra parametri emodinamici e biomorali.

Biomarker circolanti e difetti patogenetici nel diabete mellito di tipo 2 alla diagnosi

Brangani C, Tommasi C, Grippaldi F, Pichiri I, Tecilazich F, Trombetta M, Negri C, Stoico V, Muggeo M, Bonadonna RC, Bonora E

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona; Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Verona

È noto che disfunzione β -cellulare e insulino-resistenza sono i difetti patogenetici chiave dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2. È altrettanto noto che il diabete di tipo 2 è una patologia molto complessa e multifattoriale che coinvolge numerosi fattori patogenetici, quali infiammazione cronica di basso grado, disfunzione endoteliale e stress ossidativo. Un ruolo patogenetico importante è svolto anche dal tessuto adiposo tramite le molecole che rilascia (acidi grassi liberi o FFA e adipochine). Scopo del nostro studio è stato valutare se marcatori circolanti di infiammazione, disfunzione endoteliale, stress ossidativo e disregolazione del tessuto adiposo siano associati all'insulino-resistenza e alla disfunzione β -cellulare. Abbiamo valutato sensibilità insulinica (M del clamp euglicemico iperinsulinemico) e secrezione insulinica (β -index ricavato da un modello minimo applicato all'OGTT) in 377 pazienti affetti da diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. Oltre ai classici parametri ematochimici e clinici (HbA_{1c} , glicemia a digiuno, profilo lipidico, pressione arteriosa, peso, BMI, circonferenza vita), sono stati misurati i seguenti biomarker circolanti: CRP, IL-6, IL-10, TNF- α (indici di flogosi), P-selectin, E-selectin, ICAM-1 (indici di disfunzione endoteliale), LDL-Ox (indice di stress ossidativo), adiponectina e FFA (indici di disregolazione adiposa). Nell'analisi di regressione multipla che includeva sesso, età, circonferenza addome, fumo, HbA_{1c} e i vari biomarker come variabili indipendenti e M-clamp o, alternativamente, β -index come variabile dipendente, E-selectin, LDL-Ox, adiponectina, FFA, circonferenza addome e sesso correlavano in maniera significativa e indipendente con M-clamp, mentre FFA, circonferenza addome e HbA_{1c} correlavano in maniera significativa e indipendente con β -index. Concludiamo che numerosi fattori, fra i quali disfunzione endoteliale e stress ossidativo, contribuiscono all'insulino-resistenza del diabete di tipo 2 e che la disregolazione adiposa, anche indipendentemente dalla quantità di grasso addominale, contribuisce sia all'insulino-resistenza sia alla disfunzione β -cellulare.

Associazione tra microangiopatia retinica e renale e macroangiopatia nel diabete mellito. Ruolo del fibrinogeno come marker di progressione della vasculopatia

Brun E, Grigoletto C, Strazzabosco M, Simoncini M, Mesturino CA, Zen F, Basso A

UO di Diabetologia, Malattie Metaboliche ed Endocrinologia, Accreditata UNI EN ISO 9001:2000, Ospedale Civile S. Bortolo, ULSS 6, Vicenza

La disfunzione endoteliale e l'infiammazione giocano un ruolo determinante sullo sviluppo delle complicanze diabete-correlate, sia microvascolari sia macrovascolari.

Nei pazienti affetti da diabete mellito è stata osservata un'associazione tra i livelli di fibrinogeno, grado di controllo glicemico, espresso dall' HbA_{1c} , microalbuminuria e mortalità cardiovascolare.

Presso il servizio di diabetologia di Vicenza vengono inseriti in cartella informatica Euro Touch tutti i dati dei pazienti relativi agli esami ematochimici e alle complicanze micro- e macrovascolari.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la relazione esi-

stente tra i livelli di fibrinogeno e la progressione della nefropatia e la retinopatia diabetica, così come la cardiopatia ischemica.

Abbiamo analizzato i dati relativi a 670 pazienti di cui era disponibile il dato numerico relativo alla microalbuminuria (espressa come ACR, ovvero il rapporto albumina/creatinina in mg/g creat.): 499 pazienti avevano valori di ACR < 30, 188 tra 30-300 e 53 > 300. In questi 3 gruppi di pazienti abbiamo osservato che all'aumentare dei valori di microalbuminuria aumentavano i valori di fibrinogeno, mostrando un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,01$). Negli stessi pazienti si osservava un aumento dell'incidenza di retinopatia proliferante e lasertrattata nel sottogruppo con valori di macroproteinuria e livelli maggiori di fibrinogeno.

Inoltre, su 181 pazienti affetti da cardiopatia ischemica abbiamo osservato una relazione di tipo lineare con i valori di fibrinogeno ($p < 0,05$).

In conclusione il fibrinogeno potrebbe costituire un ulteriore indicatore della tendenza alla progressione di micro- e macroangiopatia diabetica.

Educazione strutturata all'attività motoria in soggetti diabetici: esperienza di un corso di nordic walking

Carbonaro F¹, Bazzanella P³, Schena F³, Girardello R²

¹Ambulatorio Diabetologico, ²UO Geriatria, Ospedale S.M. del Carmine di Rovereto; ³Ce.Bi.SM Rovereto (TN)

Introduzione. Il ruolo dell'attività fisica nella cura del diabete mellito (DM) di tipo 2 è universalmente riconosciuto, ma è noto quanto sia difficile attuarla per soggetti sedentari.

Obiettivi. Migliorare il compenso metabolico in soggetti diabetici, indurre uno stile di vita più attivo attraverso la pratica del *nordic walking* (NW), tecnica di cammino con bastoncini che consente maggior consumo energetico del cammino normale.

Fasi del progetto. 1) Avvio in palestra; 2) addestramento al NW con istruttore specializzato; 3) mantenimento: appuntamenti bisettimanali, autogestiti, di NW e supervisione mensile. Durata: gennaio-ottobre 2006, ma l'autogestione prosegue a tutt'oggi.

Criteri di inclusione. DM di tipo 2 in compenso non ottimale ($HbA_{1c} > 7\%$), sedentarietà. Criteri di esclusione: grave scompenso glicemico, gravi complicanze micro-macroangiopatiche. Venti soggetti reclutati, 15 hanno concluso l'esperienza.

Valutazione. Test d'accesso, intermedi e finali: glicemia, Hb glicosilata, lipidi, funzione renale, ECG da sforzo, obiettività, dati antropometrici, fundus oculi; test lunghezza passo, frequenza cardiaca in corso di NW, indicativi della performance fisica.

Risultati. La glicemia media si è ridotta da 186 a 140 mg/dl; Hb glicosilata media da 8,7 a 7,3% ($p = 0,007$); frequenza cardiaca da 119 a 113/min (durante marcia test di 2 km); lunghezza del passo da 21,6 a 19,6 (passi di percorrenza per 15 m). L'osservazione clinica in autogestione fa rilevare mantenimento dei risultati con glicemia media a ottobre '07 di 163 mg% e Hb glicosilata media 7,5%.

Conclusione. Il cammino secondo la tecnica del NW induce miglioramento significativo del compenso glicometabolico nei diabetici, ma il cambiamento verso uno stile di vita attivo richiede programmi strutturati.

SIRT1, proteina associata alla longevità, è ridotta nei soggetti con insulino-resistenza e sindrome metabolica

Ceolotto G¹, Vigili de Kreutzenberg S¹, Fadini GP¹, Papparella I¹, Bortoluzzi A¹, Dalla Man C², Cobelli C², Tiengo A¹, Avogaro A¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale e ²Dipartimento di Ingegneria Informatica dell'Università di Padova

Premesse. Le sirtuine (Sir) sono una famiglia di deacetilasi NAD⁺-dipendenti che regolano il metabolismo energetico e la sopravvivenza in molte specie animali. È stato dimostrato che la restrizione calorica è in grado di aumentare la speranza di vita in un'ampia varietà di organismi, tramite un aumento dell'espressione delle Sir. L'omologo di Sir2 nei mammiferi comprende 7 proteine (SIRT1-SIRT7). SIRT1 deacetila numerosi fattori e cofattori di trascrizione, che potrebbero influenzare le vie cellulari coinvolte nell'azione insulinica e nel metabolismo.

Obiettivo. Valutare se la condizione di insulino-resistenza e la sindrome metabolica si associano ad alterazioni dell'espressione delle SIRT in linfomonociti umani (PBMC).

Materiale e metodi. Abbiamo valutato 34 soggetti, di cui 24 presentavano normotolleranza al glucosio e 10 prediabete (alterata tolleranza al glucosio e/o alterata glicemia a digiuno). Nove soggetti soddisfacevano i criteri di sindrome metabolica (Smet), secondo l'ATPIII. Gli indici di sensibilità insulinica e di sensibilità β-cellulare venivano stimati mediante l'analisi dei modelli minimi. L'espressione genica e quella proteica delle SIRT1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 venivano determinate in PBMC, mediante analisi quantitativa *real-time* PCR e Western blot.

Risultati. In confronto ai controlli i soggetti con Smet ($0,63 \pm 0,09$ vs $0,99 \pm 0,07$; $p = 0,009$), prediabete ($0,57 \pm 0,09$ vs $1,03 \pm 0,06$; $p < 0,001$) o insulino-resistenza ($0,75 \pm 0,09$ vs $1,03 \pm 0,08$; $p = 0,021$) mostravano una significativa *down-regulation* del gene di SIRT1. Si osservava una correlazione quasi perfetta tra l'espressione genica e proteica di SIRT1 ($r = 0,925$; $p < 0,001$). L'espressione genica di SIRT1 era significativamente correlata con ciascuno dei parametri della sindrome metabolica e indipendentemente associata con il numero delle sue componenti. Si evidenziava inoltre una correlazione negativa tra SIRT1 e sensibilità β-cellulare. Tutte le altre SIRT non mostravano differenze in presenza di Smet e insulino-resistenza.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano che le alterazioni metaboliche si associano a una *down-regulation* del gene e della proteina di SIRT1. Ciò potrebbe predisporre a una ridotta speranza di vita. SIRT1 potrebbe pertanto rappresentare un possibile bersaglio per il trattamento della sindrome metabolica.

Outcome delle gravidanze in donne obese dopo bendaggio gastrico

Dalfrà MG¹, Favretti F², Segato G², Forletto M³, Marangon M¹, Busetto L¹, Lapolla A¹

¹DPT Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Padova; ²UO Chirurgia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ³Clinica Chirurgica, Università di Padova

L'obesità è associata a un *outcome* materno e fetale negativo. Scopo di questo studio è stato valutare retrospettivamente l'*outcome* delle gravidanze occorse in donne obese sottoposte a bendaggio gastrico (LAGB) rispetto a un gruppo di controllo di donne normopeso (C). È stato inoltre valutato l'*outcome* in gravidanze occorse prima e dopo il trattamento di chirurgia bariatrica. In 61 gravidanze LAGB e 858 C sono stati valutati i seguenti parametri: età, BMI pregravidico, incremento di peso, morbilità materna (diabete gestazionale [GDM], ipertensione gestazionale, preeclampsia/eclampsia), epoca e modalità del parto, *outcome* fetale (peso, adeguatezza crescita per epoca gestazionale, ricovero in unità di cura intensiva [NICU] mortalità). L'età è risultata simile nei 2 gruppi, il BMI $35,5 \pm 7,3$ vs $22,2 \pm 4$ ($p < 0,001$) rispettivamente nelle LAGB e nelle C, l'incremento di peso è stato significativamente maggiore nel gruppo C ($11,4 \pm 4,7$ kg vs $4,8 \pm 11,3$ kg; $p < 0,001$). Per quanto concerne la morbilità materna, la frequenza del GDM non è risultata significativamente differente, mentre ipertensione e preeclampsia/eclampsia sono risultate significativamente più frequenti nelle LAGB rispetto alle C (14,8% vs 2,6%,

$p < 0,001$; 11,5% vs 2,3%, $p < 0,001$ rispettivamente). Per quanto concerne il parto le LAGB hanno avuto un maggior numero di parti pretermine (14,5% vs 4,3%, $p < 0,05$) e parti cesarei (43,6% vs 30,9%, $p = ns$). I nati da madri LAGB avevano un peso minore (3207 ± 694 vs 3346 ± 459 , $p < 0,05$), e una maggior frequenza di ricovero in NICU (16,4% vs 8,2%, $p < 0,05$).

Il confronto fra gravidanze pre- e post-LAGB ha evidenziato un BMI pregravidico non differente, un minor incremento di peso dopo LAGB, e una minor frequenza di malattia ipertensiva (ipertensione gestazionale, preeclampsia/eclampsia). I parti cesarei sono risultati più frequenti nelle post-LAGB (47,1% vs 33,3%), mentre è stato inferiore il numero dei parti pretermine (4,9% vs 11,1%), i bimbi post-LAGB hanno presentato un maggiore numero di ricoveri in NICU (11,8% vs 5,6%).

I nostri dati hanno dimostrato che l'obesità, anche dopo trattamento bariatrico, si associa a un *outcome* più sfavorevole rispetto a quello delle donne normopeso. Il miglioramento di alcuni *outcome* materni e fetali nelle gravide post-LAGB fa ipotizzare che un approccio di chirurgia bariatrica (interventi restrittivi) possa essere utile nella programmazione della gravidanza in donne affette da grave obesità.

Screening del piede diabetico secondo protocollo della cartella elettronica Eurotouch, per la stratificazione del rischio di ulcera su un campione random di soggetti diabetici

De Moliner L, Carbonaro F, Mattuzzi A, Speese K, Girardello R

Centro Diabetologico UO Geriatria Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

Introduzione. Dall'inizio del 2008 nel nostro ambulatorio è stata introdotta la cartella elettronica Eurotouch, su cui sono stati importati i dati relativi alla popolazione diabetica seguita dal nostro Centro durante i suoi 25 anni di attività. All'interno della cartella Eurotouch esiste un protocollo per lo screening del piede diabetico (PD) con la stratificazione automatica del rischio di ulcere, calcolato statisticamente sulla base dei dati anamnestici e obiettivi.

Scopo. Valutare l'utilità di tale strumento al fine della selezione dei soggetti su cui attuare un intervento educativo strutturato di prevenzione secondaria di ulcerazione e di amputazione.

Metodi. Dall'inizio dell'anno, 154 pazienti sono stati sottoposti allo screening per il piede diabetico, da un'infermiera professionale appositamente addestrata. L'esecuzione di tale screening dura mediamente 30 minuti e consiste nella somministrazione del questionario MSNI, nella valutazione dei polsi periferici, misurazione dell'indice di Windsor con minidoppler, nel rilievo della sensibilità pallestesica con diapason calibrato e della sensibilità tattile con monofilamento di Simmers e dei riflessi rotuleo e achilleo.

Risultati. Vedi tabella seguente.

Rischio	Assente	Medio	Elevato	Elevatissimo
N. pazienti	71 (46,1%)	47 (30,55)	7 (4,5%)	29 (18,8%)
Maschi	30 (42,3%)	24 (51%)	4 (57,1%)	16 (55,2%)
Femmine	41 (57,7%)	23 (49%)	3 (42,9%)	13 (44,8%)
Diabete di tipo 1	9 (12,7%)	6 (12,7%)	1 (14,3%)	2 (6,9%)
Diabete di tipo 2	62 (87,3%)	41(87,3%)	6 (85,7%)	27 (93,1%)
Durata diabete < 10 aa	28 (39,5%)	15 (31,9%)	1(14,3%)	8 (27,5%)
Durata diabete > 10 aa	43 (60,5%)	32 (68,1%)	6 (85,7%)	21 (72,4%)

Conclusioni. Nel nostro campione i soggetti a rischio più elevato sono risultati essere soprattutto di sesso maschile, con diabete di tipo 2 e con durata di malattia maggiore di 10 anni. Tutti i soggetti sottoposti a screening e risultati a rischio, sono stati

inseriti in un programma di educazione terapeutica strutturata per la prevenzione delle lesioni del piede diabetico.

Diversi effetti di due tecniche di chirurgia bariatrica in pazienti affetti da grave obesità

Fainelli G¹, Zenti MG¹, Bonadonna RC¹, Battistoni M², Genna M², Muggeo M¹

¹Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo;
²Divisione di Chirurgia Generale II, Università di Verona e Azienda Ospedaliera di Verona

Numerose evidenze suggeriscono che, in pazienti affetti da grave obesità, la chirurgia bariatrica, oltre al significativo calo ponderale, determini un sensibile e prolungato miglioramento delle alterazioni metaboliche tipicamente presenti in questi pazienti (insulino-resistenza, diabete mellito, ipertensione, dislipidemia).

Scopo dello studio è stato valutare l'effetto del calo ponderale, ottenuto sia con bendaggio gastrico con *lap-band* (GLB) sia con bypass gastrico (GBP), sulle patologie associate e su alcuni parametri metabolici.

Metodi. Da settembre 2004 a dicembre 2007, 97 pz (21 M; 76 F) sono stati sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica: 73 GBP (20 M/53 F; età 44,7 ± 11,1 anni; BMI 46,5 ± 6,7) e 24 GLB (1 M/23 F; età 44,7 ± 10,8 anni; BMI 40,4 ± 4,2). Nel follow-up sono stati valutati i seguenti parametri: BMI, glicemia, emoglobina glicosilata, profilo lipidico (colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, trigliceridi), uricemia.

Risultati. Dei 73 pazienti sottoposti a GBP, 24 (33%) erano diabetici e di questi 20 (27%) erano in trattamento con antidiabetici orali e/o insulina; 38 soggetti (52%) erano ipertesi, 26 soggetti (36%) erano dislipidemici e 11 soggetti (15%) presentavano una iperuricemia. Dei 24 pazienti sottoposti a GLB, 4 erano diabetici (16%) e di questi solo 2 (8%) erano in terapia; 11 soggetti (46%) erano ipertesi; 6 soggetti (25%) erano dislipidemici e 3 soggetti (12%) presentavano una iperuricemia.

Durante il follow-up, pur aggiustando per età, sesso e BMI basale, i pazienti sottoposti a GBP evidenziavano un maggior calo ponderale (-6,4 ± 1,2 kg/m² BMI, p < 0,0001) e una maggiore riduzione del colesterolo non-HDL (-24,2 ± 9,4 mg/dl, p = 0,014) rispetto ai pazienti sottoposti a GLB. Il maggiore effetto di GBP sulla riduzione del colesterolo non-HDL rispetto a GBP rimaneva statisticamente significativo (p < 0,02) anche dopo aggiustamento per il calo ponderale a 12 mesi. Gli altri parametri lipidici, l'uricemia e il compenso glicemico, pur mostrando un trend più favorevole nel gruppo GBP, non raggiungeva significatività statistica. Nel gruppo trattato con GBP, a tre mesi dall'intervento si è osservata una riduzione delle patologie associate all'obesità (in 15 soggetti non si confermava la presenza di diabete e di ipertensione arteriosa, 25 soggetti dei 26 dislipidemici hanno avuto una normalizzazione del profilo lipidico e 8 soggetti degli 11 iperuricemici hanno normalizzato l'uricemia).

Anche nel gruppo trattato con GLB, a tre mesi dall'intervento si è osservata una riduzione delle patologie associate all'obesità (in 3 soggetti non si confermava la presenza di diabete e in 2 di ipertensione arteriosa, 4 soggetti dei 6 dislipidemici hanno avuto una normalizzazione del profilo lipidico e i 3 iperuricemici hanno normalizzato l'uricemia).

Conclusioni. Pur nei limiti di ampiezza e disegno dello studio, abbiamo documentato che in tutti i pazienti si è ottenuto un soddisfacente calo ponderale e un miglioramento delle comorbidità e delle alterazioni metaboliche associate all'obesità. I nostri dati suggeriscono, inoltre, che il GBP sia più efficace del GLB nel determinare il calo ponderale e che, indipendentemente dall'entità del calo ponderale, possa determinare una maggiore riduzione di alcune frazioni a potenziale aterogeno del profilo lipidico (colesterolo non-HDL).

Insulina glargine: effetti a lungo termine sul controllo glicemico e sul peso corporeo (BMI)

Grigoletto C, Brun E, Strazzabosco M, Simoncini M, Mesturino CA, Zen F, Basso A

UO di Diabetologia, Malattie Metaboliche ed Endocrinologia, Accreditata UNI EN ISO 9001:2000, Ospedale Civile S. Bortolo, ULSS 6, Vicenza

Negli ultimi anni l'impiego degli analoghi lenti dell'insulina è divenuto di comune pratica clinica. Nel diabete mellito di tipo 1 (DM1) garantiscono una migliore copertura basale, nel diabete di tipo 2 (DM2) l'obiettivo di un'HbA_{1c} < 7% impone spesso un'insulinizzazione precoce. Lo scopo di questo studio è stato di valutare nei pazienti in terapia con glargine:

- 1) controllo glicemico;
- 2) BMI;
- 3) fabbisogno insulinico.

I dati sono stati estratti dall'archivio informatico Eurotouch del Servizio di Diabetologia di Vicenza.

Dal 2003 al 2007 sono stati identificati 688 pazienti, di cui M = 392 (57%) e F = 296 (43%) con età media di 61 ± 16 anni. Di questi 273 (139 DM1 e 134 DM2) sono stati seguiti per 3 anni con almeno 3 visite all'anno.

Nel 2003 i pazienti erano per l'89% diabetici di tipo 1, mentre nel 2007 su 688, 215 (31%) erano DM1 e 474 (69%) DM2. Nel sottogruppo seguito per 3 anni abbiamo osservato un calo dell'HbA_{1c}: nel DM1 da 8,61 a 7,78 (p < 0,01), nel DM2 da 9,38 a 7,8 (p < 0,01). Il BMI ha mostrato una tendenza non significativa ad aumentare: nel DM1 da 24,7 (range 19,1-31,3) a 25,02 (range 19,5-33) p = 0,12, e nel DM2 da 28,2 (range 15,5-41) a 28,8 (range 19,4-45) p = 0,35. Il fabbisogno insulinico ha mostrato un trend in aumento passando nel DM1 da 17 U a 18,9 U (p < 0,05), e nel DM2 da 17,9 a 20,1 U (p < 0,05).

In conclusione, l'insulina glargine ha determinato un miglioramento del controllo glicemico che si è mantenuto negli anni. Nel follow-up, tra i più lunghi finora descritti in letteratura, si è assistito a un incremento ponderale non significativo, mentre il fabbisogno insulinico, benché significativo statisticamente, era trascurabile sul piano clinico (+2 U in 3 anni).

Prevalenza delle complicanze croniche nel diabete di tipo 2 neodiagnosticato e relazioni con insulino-resistenza e disfunzione β-cellulare

Grippaldi F, Brangani C, Pichiri I, Tecilazich F, Trombetta M, Stoico V, Negri C, Muggeo M, Bonadonna RC, Bonora E

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona e Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Verona

È noto che al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 possono essere presenti complicanze croniche, ma la prevalenza delle stesse è poco nota. Scarsissime sono anche le informazioni sull'associazione fra le complicanze alla diagnosi e i difetti patogenetici responsabili dell'iperiperglicemia (insulino-resistenza e disfunzione β-cellulare). Nel presente studio le complicanze croniche a carico dell'occhio (oftalmoscopia), del rene (microalbuminuria), del cuore (ECG a riposo), dei vasi epiaortici e delle arterie degli arti inferiori (ecodoppler) sono state ricercate in 287 pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi (entro 6 mesi dalla diagnosi) e non trattati con farmaci. In tali pazienti sono state valutate anche la sensibilità insulinica (M del clamp euglicemico iperinsulinemico) e la funzione β-cellulare (β-index ricavato da un modello minimo applicato all'OGTT), oltre ai param-

tri clinici e biochimici standard (HbA_{1c}, glicemia a digiuno, profilo lipidico, pressione arteriosa, BMI, circonferenza vita). Il valore medio di HbA_{1c} era 7,0%. La prevalenza delle complicanze era la seguente: retinopatia non proliferante 6,3%, retinopatia proliferante 0%, microalbuminuria 11,8%, macroalbuminuria 1,4%, cardiopatia ischemica 4,9%, ispessimento IMT carotideo 55,4%, placche carotidiche 5,9%, ispessimento IMT femorale 48,8%, placche dell'asse femoro-popliteo 5,2%. Dopo aver aggiustato i dati per sesso, età, HbA_{1c}, colesterolo LDL, ipertensione arteriosa e fumo, non si è osservata alcuna differenza nei valori medi di M-clamp e β -index nei soggetti con e senza complicanze croniche.

Concludiamo che al momento della diagnosi le complicanze croniche microangiopatiche sono presenti in una percentuale di casi decisamente inferiore a quella delle complicanze macroangiopatiche. La prevalenza delle complicanze è inferiore a quella descritta in studi precedenti condotti in altre aree e in passato (per esempio UKPDS). Ciò è probabilmente da riferire a un'anticipazione della diagnosi di diabete rispetto al passato. Le complicanze presenti al momento della diagnosi non sono correlate ai difetti patogenetici responsabili dell'iperglicemia.

La gestione integrata del diabete tra ospedale e territorio: il possibile ruolo strategico di una "farmacia dei servizi"

Lisato G¹, Manunta R¹, Bordon P¹, Beretta F¹, Cavallaro B², Senesi G³, Vicentini MC⁴, Bernardi A³, Marano G², Mollo F¹

¹SOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, ULSS 18, Rovigo; ²SOC di Nefrologia e Nutrizione Clinica, ULSS 18, ³SOS Disturbi del Comportamento Alimentare, ULSS 18; ⁴Corso di Laurea in Farmacia, Università di Ferrara

La componente "territorio" è l'orizzonte sul quale si stanno costruendo i "Percorsi Diagnostico-Terapeutici" e su questa base sono nate e si sono sviluppate in Diabetologia le prime esperienze di "gestione integrata o di *disease management*" con progetti di divisione dei compiti fra centri di diabetologia e medici di medicina generale. Il "percorso", inteso come sequenza logica e ottimale di atti di prevenzione diagnosi e cura, passa dall'ospedale, ma avviene e si sviluppa soprattutto nel territorio, dove il paziente vive e dove trova interlocutori di cui ha bisogno in modo diverso, compresi i farmacisti, per gli aspetti quotidiani della sua condizione. Questi interlocutori devono coordinarsi sinergicamente fra di loro, ma soprattutto devono parlare con una voce sola.

Sulla base di queste premesse, in occasione delle giornate della Fiera annuale di Rovigo, è stato concordato tra specialisti dell'area metabolico-nutrizionale e farmacisti della Provincia di Rovigo uno screening cardiovascolare e metabolico da attuare insieme sulla popolazione residente, in analogia con l'esperienza attuata recentemente in Provincia di Vicenza.

Nel corso di due giornate di aggiornamento preliminare è stata confezionata una scheda di raccolta di dati antropometrici, anamnestici e metabolici da associare a un questionario sul rischio di diabete e sul comportamento alimentare. La raccolta dei dati è stata attuata sulla popolazione afferente alle piazze di Rovigo e contemporaneamente nelle 71 farmacie della Provincia aderenti all'iniziativa dal 17 al 21 ottobre. I dati raccolti sono stati espressi come medie e frequenze e sottoposti ad analisi statistica multivariata. Il progetto ha avuto il patrocinio delle ULSS 18 e 19, delle Società scientifiche coinvolte, della Croce Rossa, dell'Ordine dei Farmacisti e della Associazione Titolari di Farmacie, del Lions Club Provinciale, oltre che quello del Comune e della Provincia di Rovigo.

Sono stati analizzati i profili metabolico-nutrizionali di 1010 sog-

getti, di cui 445 maschi e 565 femmine, pari rispettivamente al 44% e 56%, di cui 24 con diabete noto. L'età media è risultata di 58 ± 14 anni, BMI 28 ± 16 kg/m², circonferenza vita 97 ± 18 cm. Il rischio di sviluppare diabete entro 10 anni era superiore al 33% nel 21%, una sindrome metabolica era probabile o presente nell'80%. Ha evidenziato glicemia suggestiva per un'alterata tolleranza ai carboidrati il 16% dei soggetti, PAS > di 140 mmHg il 39% e PAD > 90 mmHg il 23%. Un BMI > 25% era presente nel 71% e una circonferenza vita > 88 cm nel 57% delle donne e > 102 cm nel 46% degli uomini. Le caratteristiche psicologiche delle varie tipologie di comportamento alimentare erano simili nei soggetti obesi senza e con alterazioni della sindrome metabolica.

Un progetto di screening cardiovascolare e promozione della salute nella Provincia di Rovigo si è dimostrato attuabile e ha evidenziato le enormi potenzialità di informazione e raccolta dati che possono derivare dalla sinergia tra medici e farmacisti sul territorio, favorendo lo sviluppo della farmacia quale osservatorio e ulteriore punto di riferimento nei progetti di gestione integrata del diabete.

Utilità di un sistema di telemedicina (Glucobeeep) nel monitoraggio delle gravide diabetiche

Masin M¹, Dalfrà MG¹, Di Benedetto A², Di Cianni G³, Dolci MA⁴, Franzetti I⁵, Galluzzo A⁶, Napoli A⁷, Nicolucci A⁸, Salletti G⁹, Santini C¹⁰, Torlone E¹¹, Tortul C¹², Vitacolonna E¹³, Lapolla A¹

¹DPT Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova; ²DPT Medicina Interna, Università di Messina; ³UO Diabetologia, Università di Pisa; ⁴UO Diabetologia, Massa; ⁵UO Diabetologia, Varese; ⁶DPT Endocrinologia, Università di Palermo; ⁷UO Malattie del Metabolismo, Università La Sapienza, Roma; ⁸Farmacologia Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S Maria Imbaro; ⁹UO Diabetologia, Omegna; ¹⁰UO Diabetologia, Cesena; ¹¹DIMISEM, Università di Perugia; ¹²UO Diabetologia, ASL Isontina; ¹³UO Diabetologia, Università di Chieti

In gravidanza lo stretto monitoraggio glicemico e la tempestiva ottimizzazione della terapia migliorano l'*outcome* materno e fetale in donne affette da diabete sia pregestazionale sia gestazionale. Spesso è difficoltoso per le gravide recarsi frequentemente ai centri antidiabetici specialistici per la loro lontananza o per il riposo a cui devono sottostare per il rischio di parto pretermine. In tale contesto, la possibilità di comunicare con il diabetologo frequentemente e facilmente via internet può rappresentare un valido supporto alla gravida diabetica.

Scopo dello studio è stato valutare il sistema di comunicazione Glucobeeep (Lifescan-Meteda) tramite l'interfaccia Eurotouch e verificare il suo impatto sull'*outcome* della gravidanza e sulla qualità della vita delle pazienti.

Parametri valutati. HbA_{1c} al reclutamento e al termine della gravidanza, modalità ed epoca del parto, macrosomia fetale e questionari sulla qualità della vita (stress, distress, SF-26) e sull'utilizzo del sistema. Sono state arruolate 255 donne (88 GDM in telemedicina [G] e 115 GDM come controlli [C]; 17 T1DM in telemedicina [G1] e 15 T1DM come controlli [C1]). I 2 gruppi in telemedicina non differivano rispetto ai relativi controlli per età, BMI e HbA_{1c} iniziale; il gruppo GDM G ha presentato al termine della gravidanza un valore significativamente migliore di HbA_{1c} (5,1 vs 5,3; p = 0,008) rispetto al gruppo di controllo. L'*outcome* materno e fetale nelle T1DM sono risultati non differenti nei 2 gruppi. Nelle GDM la frequenza del parto cesareo è stata del 53% nel gruppo C e 39% nel gruppo G (p = 0,06) e quella della macrosomia rispettivamente 6,7% vs 4,6% (p = ns).

Per quanto riguarda la qualità di vita il gruppo in telemedicina ha

presentato valori di distress indicativi di una minore percezione di frustrazione o preoccupazione legate al diabete; nello stesso gruppo i valori di stress hanno evidenziato una significativa migliore accettazione della malattia dopo la gravidanza. Lo stesso gruppo ha inoltre evidenziato una percezione di stato di salute e di energia/vitalità migliore. Il gruppo di controllo ha evidenziato un maggior senso di limitazione di ruolo per problemi emotivi. I questionari sull'utilizzo hanno mostrato un elevato grado di gradimento (85%) del sistema e relativi scarsi problemi di utilizzo (25%). Le gravide seguite con la telemedicina hanno avuto un numero di accessi al Centro inferiore.

Conclusioni. L'utilizzo di un sistema di telemedicina per il monitoraggio delle glicemie ha migliorato l'*outcome* delle gravide con GDM, ha avuto un impatto positivo migliorando la qualità di vita delle pazienti con diabete sia pregestazionale sia gestazionale e ha ridotto gli accessi al Centro. Esso può quindi essere un utile supporto per monitorare le gravide affette da diabete in gravidanza.

Ridotta stimolazione della sintesi intravascolare di ossido nitrico in risposta all'iperinsulinemia nel diabete di tipo 2 con nefropatia

Monari M, Cosma A, Cecchet D, Vedovato M, Vettore M, Coracina A, Annese S, Tessari P

Dipartimento di Medicina Clinica, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova

Nel diabete di tipo 2 (T2DM) è stata indirettamente dimostrata una ridotta sintesi di ossido nitrico (NO), spesso associata alla nefropatia. Tuttavia, gli effetti acuti dell'iperinsulinemia sulla sintesi di NO nel T2DM non sono noti. Abbiamo quindi valutato nel T2DM l'effetto dell'iperinsulinemia sulla sintesi di NO (nitriti + nitrati totali, NOx) con metodica isotopica (infusione di ^{15}N -arginina e misurazione seriale di ^{15}NOx e ^{15}N -arginina). Otto pazienti con T2DM e nefropatia diabetica (età 63 ± 3 anni; BMI $28,9 \pm 0,7$ kg/m²) e otto controlli (età 48 ± 7 anni; BMI $26,8 \pm 1,0$ kg/m²), sono stati studiati per 3 ore in condizioni basali e nelle 3 successive mediante clamp euglicemico-iperinsulinemico. Negli ultimi 60' (stato stazionario) di ciascun periodo, sono stati misurati ogni 15' gli arricchimenti ematici di ^{15}N -arginina e l'incremento di ^{15}NOx nel tempo. La velocità di sintesi frazionata (FSR) di NOx nel T2DM era ridotta in condizioni sia basali ($19,3 \pm 3,9\%$ /die vs $23,6 \pm 5,1\%$ /die nei controlli) sia iperinsulinemiche ($24,0 \pm 5,6\%$ /die; $+4,7 \pm 3,2\%$ /die) rispetto ai controlli ($41,6 \pm 7,5\%$ /die; $+17,0 \pm 3,3\%$ /die, $p < 0,02$). Anche la velocità di sintesi assoluta (ASR) di NOx nel T2DM era inferiore rispetto ai controlli in condizioni sia basali ($0,32 \pm 0,06$ vs $1,0 \pm 0,42$ moli/die) sia iperinsulinemiche ($0,35 \pm 0,07$; $+0,03 \pm 0,04$ moli/die; vs $1,30 \pm 0,50$; $+0,30 \pm 0,24$ moli/die nei controlli, $p < 0,01$). La frazione di arginina convertita a NOx era minore nel T2DM in condizioni sia basali ($0,22 \pm 0,05\%$ vs $0,72 \pm 0,31\%$) sia iperinsulinemiche ($0,32 \pm 0,06$ vs $1,17 \pm 0,40\%$) ($p < 0,01$). In conclusione, il nostro studio dimostra per la prima volta che la sintesi intravascolare di NOx in risposta all'iperinsulinemia è ridotta nei pazienti con T2DM e nefropatia diabetica, estendendo quindi il concetto di insulino-resistenza al metabolismo dell'NO.

Efficacia dei corsi in palestra per anziani nella cura del diabete di tipo 2

Negri C, Bacchi E, Annese AV, Marques A, Rudi D, Lanza M, Di Sarra D, Mugge M, Moghetti P

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona e Facoltà di Scienze Motorie, Università di Verona

Introduzione. La sedentarietà viene considerata un importante fattore alla base dell'aumentata prevalenza di diabete di tipo 2 e altre patologie metaboliche nell'anziano. Per contrastare questo fenomeno vengono proposte diverse opportunità di attività motoria in gruppo, ma non è ancora noto il loro effettivo impatto sui parametri metabolici.

Scopo. Questo studio pilota ha esaminato i benefici che i corsi di attività motoria per anziani, svolti in palestra e in gruppo sotto la guida di un istruttore, senza l'ausilio di attrezzi, possono determinare in diabetici di tipo 2.

Protocollo e metodi. Sono stati inclusi 14 diabetici (media \pm DS: età 67 ± 7 anni, BMI $29 \pm 6,9$ kg/m², HbA_{1c} $7,6 \pm 0,7\%$) in trattamento con dieta e ipoglicemizzanti orali, con eventuale monosomministrazione di insulina, e senza rilevanti complicanze. Il programma prevedeva 50 lezioni in palestra nell'arco di 7 mesi, con una frequenza di due sessioni settimanali e una durata di un'ora per sessione. All'inizio e alla fine dello studio sono stati valutati: HbA_{1c}, glicemia a digiuno, profilo lipidico, BMI, circonferenza addominale, composizione corporea (mediante impedenzometria) e pressione arteriosa. Sono stati inoltre effettuati test motori per la misura della resistenza aerobica (6-min walk test, test incrementale sottomassimale al treadmill), forza (test forza massimale 1RM per arti inferiori e superiori), mobilità articolare (*sit and reach* test, *back scratch* test) ed equilibrio. Infine, è stata registrata per 48 ore la spesa energetica mediante Holter metabolico Armband (Body Media Inc., USA).

Risultati. Dodici dei 14 soggetti hanno completato il protocollo partecipando in media al 66% delle sedute. Due pazienti sono stati considerati *drop-out* per mancata adesione al protocollo. Al termine dello studio non vi erano significative variazioni antropometriche, mentre vi era una significativa diminuzione dei valori pressori (in media 7,7 mmHg per la sistolica e 6,6 mmHg per la diastolica, $p < 0,05$ e $p < 0,01$ rispettivamente) e del colesterolo totale e LDL (circa 15 mg/dl per entrambi i valori, $p < 0,01$). L'emoglobina glicosilata e la glicemia a digiuno si riducevano lievemente, ma non significativamente. Il 6 min walk test mostrava un significativo aumento della distanza percorsa (media \pm DS: 572 ± 88 vs 542 ± 60 m, $p < 0,05$) e il test incrementale sottomassimale al treadmill un miglioramento della performance aerobica. Nessuna significativa variazione si osservava nei test di forza, mobilità ed equilibrio. L'attività motoria spontanea registrata per 48 ore mediante Holter metabolico non mostrava significative variazioni al termine dello studio, mentre vi era un incremento significativo di tutti i parametri misurati durante la sessione di allenamento in palestra.

Conclusioni. Questi dati preliminari suggeriscono che i comuni programmi di attività in palestra per anziani, realizzati senza l'ausilio di macchine e pesi, abbiano limitati effetti sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2, pur permettendo di conseguire significativi miglioramenti di pressione arteriosa e profilo lipidico. Ulteriori studi dovranno definire programmi in grado di incidere in misura maggiore sugli aspetti glicometabolici e sullo stile di vita di questi pazienti.

Ruolo di endogenous secretory RAGE (esRAGE) nelle complicanze retiniche e macrovascolari periferiche in un gruppo di pazienti diabetici di tipo 2

Sechi A¹, Lapolla A¹, Ragazzi E², Sartore G¹, Nollino L¹, Cosma C¹, Fedele D¹, Piarulli F¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova; ²Dipartimento di Farmacologia e Anestesia, Università di Padova

I prodotti di glicazione avanzata (AGEs) e i loro specifici recet-

tori (RAGE) sono implicati nella patogenesi delle complicanze micro-macrovascolari del diabete. La frazione secretoria endogena dei RAGE (esRAGE) si lega in maniera competitiva agli AGEs, neutralizzandone l'azione lesiva sulla parete vascolare. Le concentrazioni plasmatiche di esRAGE (Elisa) sono risultate significativamente più basse nei diabetici e inversamente correlate con l'ispessimento medio-intimale carotideo/femorale. Scopo dello studio è stato valutare esRAGE, AGEs, pentosidina e nitrotirosina (NT) in 61 pazienti con diabete di tipo 2, con e senza placche a livello delle carotidi, aorta addominale e arterie degli arti inferiori; con e senza retinopatia. EsRAGE sono risultati più bassi nei diabetici rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,001$), così anche nei diabetici con placche rispetto ai pazienti senza ($p < 0,001$), nonché nei diabetici con retinopatia rispetto ai pazienti senza ($p < 0,01$). I diabetici con placche e retinopatia avevano età più elevata rispetto ai diabetici senza lesioni ($p < 0,001$, $p < 0,05$ rispettivamente); livelli più alti di AGEs ($p < 0,05$) e pentosidina ($p < 0,01$), a parità di compenso metabolico e durata di malattia. EsRAGE correlava positivamente con i parametri di glicosidazione ($p < 0,03$ vs pentosidina, $p < 0,008$ vs NT) solo nei pazienti senza placche; negli stessi pazienti si registravano correlazioni inverse e significative tra i parametri di glicosidazione e i parametri metabolici (glicemia a digiuno [FPG], HbA_{1c} , durata di malattia), nonché una correlazione inversa e significativa tra colesterolo totale e LDL vs FPG e HbA_{1c} ($p < 0,008$, $p < 0,02$ rispettivamente). Nei pazienti con placche nessuna correlazione tra i parametri di glicosidazione ed esRAGE; il colesterolo totale correlava positivamente con FPG ($p < 0,02$). EsRAGE correlava positivamente con NT ($p < 0,03$) nei pazienti sia senza sia con retinopatia. I nostri risultati sembrano pertanto individuare due fenotipi diversi di diabetici tipo 2 con riferimento alla diversa suscettibilità della parete macrovascolare agli effetti tossici, sia ossidativi sia lipidici: i livelli di esRAGE svolgono un ruolo vasculo-protettivo, tamponando i prodotti di glicosidazione e probabilmente l'ossidazione del colesterolo LDL, entrambi aterogeni. Per la microangiopatia retinica non sembra individuabile nei nostri pazienti un meccanismo patogenetico di tipo ossidativo.

Associazione della gamma-glutamilttransferasi (GGT) sierica con dislipidemia aterogena e controllo glicemico non ottimale in una coorte di diabetici tipo 2

Targher G, Donini D, Pichiri I, Trombetta M, Zoppini G, Muggeo M

Sezione di Endocrinologia, Università di Verona, Verona

Premesse. L'obesità si associa a elevata incidenza di diabete di tipo 2 (T2DM), specialmente in presenza di livelli di GGT normalizzati, suggerendo una forte interazione tra obesità e GGT nella predizione del rischio di T2DM. In questo studio abbiamo valutato l'effetto interattivo di obesità e GGT sulla prevalenza delle più comuni alterazioni metaboliche del T2DM.

Metodi. In 3633 pazienti T2DM, afferenti al Servizio di Diabetologia, si è valutato se le associazioni del BMI con ipertensione ($\geq 140/90$ mmHg o trattamento), dislipidemia aterogena (trigliceridi ≥ 150 mg/dl, HDL-C ≤ 40 mg/dl per maschi e ≤ 50 mg/dl per femmine o trattamento), controllo glicemico non ottimale ($HbA_{1c} > 6,5\%$) e iperuricemia (≥ 7 mg/dl per maschi e $\geq 6,5$ mg/dl per femmine o trattamento) variassero in funzione dei livelli circolanti di GGT. I partecipanti sono stati categorizzati sulla base dei quartili di BMI e GGT.

Risultati. Il BMI si associava differentemente a ipertensione, dislipidemia, compenso glicemico non ottimale e iperuricemia in funzione dei quartili di GGT. Mentre la prevalenza di ipertensione e iperuricemia aumentava progressivamente all'aumentare del BMI in tutti i quartili di GGT, il BMI si associava a un'aumentata prevalenza di dislipidemia aterogena e $HbA_{1c} > 6,5\%$ esclusivamente nel 4° quartile di GGT, passando dal 62% al 75% (1° vs 4° quartile di BMI; $p = 0,01$) per la dislipidemia, e dal 64% all'83% per $HbA_{1c} > 6,5\%$ ($p = 0,004$). I risultati rimanevano significativi dopo aggiustamento per età, sesso, consumo alcolico, durata e trattamento del diabete.

Conclusioni. Il BMI si associa con la dislipidemia aterogena e un controllo glicemico non ottimale solo quando i livelli circolanti di GGT sono più elevati, suggerendo che l'obesità di per sé non sia un fattore di rischio sufficiente per la comparsa di tali alterazioni metaboliche nel T2DM.