

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

Congresso Annuale SID Sezione Piemonte e Valle d'Aosta Dalla ricerca di base all'organizzazione dell'assistenza per migliorare la qualità delle cure

Torino, 6 marzo 2010

Comitato Scientifico: F. Broglio, A. Bruno, G. Bruno, L. Gentile, V. Inglese, P. Massucco

Riassunti - Comunicazioni orali

Attivazione del recettore CB2 e nefropatia diabetica sperimentale

Barutta F, Gambino R, Pinach S, Cavallo Perin P, Gruden G

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Introduzione. La nefropatia diabetica è caratterizzata da un aumento della permeabilità glomerulare alle proteine e da una progressiva perdita della funzionalità renale. Gli endocannabinoidi, anandamide e 2-arachidonilglicerolo, si legano a due recettori, denominati CB1 e CB2. Abbiamo recentemente dimostrato che nel diabete sperimentale il recettore CB1 è iperespresso dai podociti e che il blocco del CB1 riduce l'albuminuria e previene la *downregulation* delle proteine podocitarie. Non è noto se il recettore CB2 sia espresso a livello glomerulare, ma studi recenti hanno dimostrato che l'attivazione di tale recettore inibisce i processi ossidativi, infiammatori e profibrotici e ha effetti protettivi in modelli animali di aterosclerosi, cirrosi epatica e danno cardiaco da ischemia/riperfusion.

Scopo. In questo studio abbiamo valutato se il recettore CB2 sia espresso dalle cellule glomerulari e quale sia l'effetto dell'attivazione del CB2 nella nefropatia diabetica sperimentale.

Metodi. Topi C57Bl6 sono stati resi diabetici mediante iniezione intraperitoneale (IP) di streptozotocina in tampone citrato. Sia gli animali diabetici (DM n. = 21) sia quelli di controllo (ND n. = 13) sono stati trattati con un agonista selettivo del CB2 (AM1241 3 mg/kg/die IP) o con veicolo. Dopo 14 settimane è stata eseguita una raccolta temporizzata delle urine per la determinazione dell'AER e sono state misurate glicemia ed emoglobina glicata. Dopo il sacrificio i reni sono stati rimossi e processati. L'espressione di CB2, proteine podocitarie [nefrina, sinaptopodina, zonula occludens-1 (ZO-1)] e marcatori precoci di sclerosi (fibronectina, CTGF, TGF- β 1) è stata valutata con tecniche di immunisto chimica e real-time PCR.

Risultati. Il recettore CB2 era espresso a livello glomerulare con una distribuzione prevalentemente podocitaria. Negli animali diabetici si è osservato un significativo aumento della glicemia e

dell'emoglobina glicata, non modificato dal trattamento con AM1241. L'aumento dell'AER, osservato nei topi diabetici [DM: 296,86 (252,8-356,2) μ g/18 ore, media geometrica (25°-75° percentile); ND: 78,87 (73,8-86,6), $p < 0,001$], era significativamente ridotto dal trattamento con AM1241 [ND + AM1241: 67,75 (59,9-77,3); DM + AM1241: 183,59 (144,8-243,5); $p < 0,01$ DM vs DM + AM1241]. Inoltre, l'AM1241 aboliva completamente la *downregulation* di nefrina e ZO-1, sia mRNA sia proteina. Al contrario, l'iperespressione di fibronectina, TGF- β 1, e CTGF, indotta dal diabete, non era modificata dalla somministrazione di AM1241.

Conclusioni. Questi risultati dimostrano che nel diabete sperimentale il recettore CB2 è espresso a livello glomerulare e che l'attivazione di tale recettore ha un effetto anti-proteinurico e previene la *downregulation* delle proteine podocitarie.

Ruolo dell'insulina nella perdita precoce dei periciti retinici: possibili implicazioni nella retinopatia diabetica

Berrone E, Beltramo E, Tarallo S, Porta M

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Introduzione. Abbiamo recentemente dimostrato che, al contrario dei periciti retinici bovini (BRP), quelli umani (HRP) sono più vulnerabili all'alto glucosio se l'esposizione è intermittente piuttosto che costante, rafforzando l'ipotesi che le fluttuazioni glicemiche giochino un ruolo nello sviluppo della retinopatia diabetica. È stato inoltre osservato un possibile ruolo protettivo dell'insulina nell'arrestare l'apoptosi delle cellule vascolari. Tuttavia, allo stato attuale, non sono presenti in letteratura dati sulla possibile risposta degli HRP all'insulina e sulla presenza, su queste cellule, di trasportatori del glucosio.

Scopo. Lo scopo di questo lavoro è stato di confrontare l'espressione dei trasportatori di glucosio (GLUT 1, 2, 3, 4) negli HRP e nei BRP e di verificare se l'insulina giochi un ruolo protettivo sugli HRP esposti all'alto glucosio.

Metodi. I periciti sono stati sottoposti alternativamente ogni 48 ore a concentrazioni di glucosio fisiologico (5,6 mM) o elevato (28 mM) per 8 giorni (HGint), con o senza insulina (Ins) 100 nM o 1 μ M; cellule di controllo sono state coltivate in glucosio fisiologico o elevato per l'intero periodo. L'espressione

delle isoforme GLUT 1, 2, 3 e 4 è stata verificata tramite RT-PCR. La proliferazione è stata valutata mediante conta cellulare e la concentrazione intracellulare di glucosio mediante metodo fluorimetrico.

Risultati. Si è osservato che i BRP esprimono solo i trasportatori GLUT 1 e 4, mentre gli HRP esprimono GLUT 1, 3 e 4. Inoltre, negli HRP l'espressione di GLUT 1 aumenta del 19,7% ($p < 0,05$) in presenza di HGint; l'aggiunta d'insulina all'HGint la riduce a livelli inferiori al controllo (Ins 100 nM: -30,4%, Ins 1 μ M: -31% vs HGint; $p < 0,05$); un andamento contrario mostra invece il trasportatore GLUT 4, la cui espressione diminuisce del 65,4% ($p < 0,05$) in HGint, mentre l'aggiunta di insulina la corregge parzialmente (Ins 100 nM: +31,5%, Ins 1 μ M: +10,4% vs HGint; $p < 0,05$). Rispetto alle cellule coltivate solamente in HGint in cui il numero di cellule si riduce del 19,2% ($p < 0,05$), l'aggiunta di insulina a entrambe le concentrazioni all'HGint induce un aumento della proliferazione (Ins 100 nM: +50,1%, Ins 1 μ M: +83,6%, vs HGint; $p < 0,05$), mentre il glucosio intracellulare viene ridotto del 36,1% (vs HGint, $p = 0,004$) soltanto dalla concentrazione minore (Ins 100 nM).

Conclusioni. Esistono differenze nell'espressione dei trasportatori del glucosio nei periciti bovini rispetto a quelli umani. In questi ultimi, inoltre, l'insulina è in grado di influenzare non solo l'espressione dei trasportatori stessi, ma anche la proliferazione cellulare.

Retinopatia diabetica nella popolazione afferente all'ambulatorio interdisciplinare dell'area urbana ASL TO 1

Leoncavallo AR¹, Rabbione MM², Fea A³, Pugnani E⁴, Corgiat Mansin L⁴

¹SS Screening e Prevenzione Complicanze Croniche del Diabete Mellito; ²SC Oculistica 3 Ospedale Oftalmico ASLTO1; ³Clinica Oculistica Università di Torino, Torino; ⁴SC Malattie Metaboliche e Diabetologia Ospedale Oftalmico ASLTO1

Introduzione. La struttura complessa di malattie metaboliche e diabetologia ASLTO1, sita nell'Ospedale Oftalmico di Torino, ha instaurato da diversi anni una collaborazione con le strutture oculistiche del suo ospedale e si è dotata di specifiche attrezzature, organizzando per i suoi assistiti (Legge 16/03/87 n. 115; L.R. del Piemonte 7/04/00 n. 34) un ambulatorio interdisciplinare per la retinopatia diabetica (RD).

Scopo. In questo studio è stata valutata, in una popolazione di soggetti al primo accesso all'ambulatorio dedicato, la prevalenza dei vari stadi di RD, classificata secondo le linee guida italiane (2002).

Metodi. È stata esaminata una popolazione di 2870 pazienti consecutivi nel periodo agosto 2003-dicembre 2008 e sono stati raccolti regolarmente per ciascun paziente, in apposito database, i dati relativi a: presenza e grado di RD, data diagnosi e tipo di diabete, età, terapia diabetologica, HbA_{1c}, colesterolemia totale, HDL e trigliceridi.

Il fundus oculi è stato esaminato mediante retinografia (refertata da specialista oculista) in caso di RD non nota. In caso di RD già nota il fundus è stato esaminato con lampada a fessura direttamente dallo specialista oculista.

Risultati e conclusioni. In accordo con quanto riportato in letteratura da altri autori, l'assenza di RD è risultata pari al 76,53% degli occhi esaminati, la RD lieve/moderata pari al 16,57%, la RD avanzata pari al 5,38%, la RD proliferante 0,07%, altro 1,44%. La RD risulta correlata alla durata del diabete (Fig. 1) e al livello di HbA_{1c} (Fig. 2); l'HbA_{1c} mostra una correlazione con la durata del diabete ($r = 0,26$ test di Pearson).

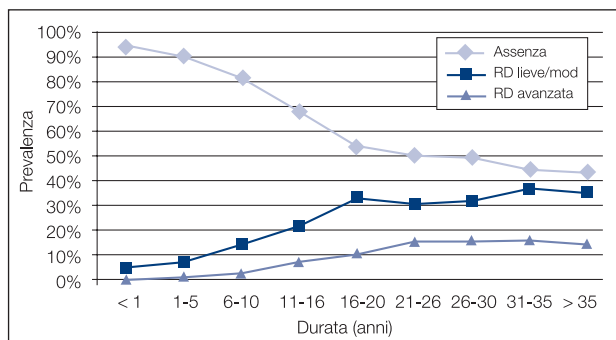


Figura 1

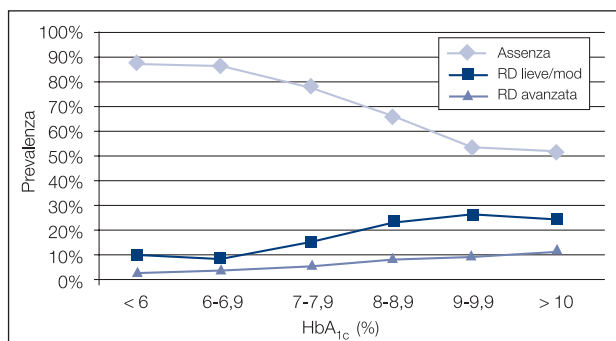


Figura 2

Costi diretti del diabete: lo studio di Torino

Panero F¹, Picariello R², Costa G³, Miglietta S¹, Gnani R², Cavallo-Perin P¹, Bruno G¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino; ²Unità di Epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte, Grugliasco (TO); ³Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Torino, Torino

Introduzione. La prevalenza del diabete è in progressivo aumento. Sono tuttavia carenti i dati sui costi diretti del diabete, indispensabili per un'adeguata allocazione delle risorse del SSN. **Scopo.** Abbiamo confrontato i costi diretti dei soggetti diabetici e non diabetici (accessi ospedalieri, visite specialistiche, prescrizioni farmaceutiche, presidi).

Materiale e metodi. Sono stati identificati 33.792 soggetti diabetici residenti a Torino al 31 luglio 2003 tramite tre diversi database amministrativi: il registro regionale dei diabetici Piemontesi, il database delle SDO e il registro regionale delle prescrizioni farmaceutiche. Dall'archivio delle SDO abbiamo recuperato i soggetti dimessi con diagnosi di diabete (ICD9-CM = 250) e a partire dal registro delle prescrizioni abbiamo considerato diabetici i soggetti con due o più prescrizioni per farmaci ipoglicemizzanti (ATC = A10). Il gruppo di confronto era costituito dagli 863.123 individui non diabetici residenti a Torino. Abbiamo valutato il costo medio delle degenze ospedaliere, degli accessi ai DEA, delle prestazioni ambulatoriali e dei farmaci.

Risultati. La spesa media annua è stata pari a € 3348,6 e a € 832,0 rispettivamente per i soggetti diabetici e non diabetici (RR = 2,49, IC al 95% 2,43-2,56, aggiustato per sesso ed età); la spesa imputabile al diabete ammonta al 15% della spesa sanitaria regionale. La spesa maggiore era data dai ricoveri ospedalieri (57,0%) e dalle prescrizioni farmaceutiche (24,8%),

il 12,5% dalle cure ambulatoriali, l'1% dagli accessi in DEA. Il SSN spende € 1910/anno per degenze ospedaliere per diabetici a fronte dei € 496 per non diabetici (RR = 2,3, IC al 95% 2,2-2,4); per le cure ambulatoriali il rapporto di spesa è risultato pari a 2,1 (IC al 95% 2,0-2,1) e 2,7 (IC al 95% 2,7-2,8) per i farmaci. Nei diabetici, i costi diretti aumentavano da € 2525,0 nel gruppo di età < 45 anni a € 3672,0 nel gruppo ≥ 65 anni, che rappresentano 2/3 della coorte; similmente, nei non diabetici la spesa è risultata di € 367,9 e € 1949,8. I rapporti per ogni voce di spesa sono più elevati nei soggetti con < 45 anni (RR = 6,40, IC al 95% 5,60-7,31), nei diabetici di tipo 1 (RR = 5,43, IC al 95% 4,82-6,13) e negli insulino-trattati (RR = 4,35, IC al 95% 4,13-4,59).

Conclusioni. I costi diretti del diabete sono circa 2,5 volte superiori rispetto alla popolazione non diabetica di pari età e sesso. La maggior parte dei costi è imputabile ai ricoveri ospedalieri e alla cura dei diabetici anziani.

Diabete mellito tipo 1 (T1DM) nei bambini figli di genitori migranti: studio di popolazione nella regione Piemonte negli anni 1990-2007

Rabbone I¹, Greco G¹, Perino A², Ignaccolo MG¹, Sacchetti C¹, Cadario F², Bruno G³, Cerutti F¹

¹SCDU Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino; ²Clinica Pediatrica, Università "A. Avogadro" di Novara; ³Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

L'Italia è oggi interessata da intenso flusso migratorio proveniente da Paesi in via di sviluppo con possibili riflessi sull'epidemiologia di talune malattie.

Scopi dello studio. 1) valutare la prevalenza dei bambini affetti da T1DM nati da genitori migranti tra i casi incidenti registrati in età pediatrica (0-14 anni) nella regione Piemonte negli anni 1990-2007; 2) confrontare secondo il criterio caso-controllo le caratteristiche cliniche all'esordio e nei primi 2 anni dalla diagnosi in bambini figli di genitori migranti (gruppo A) con quelle di bambini figli di genitori italiani (gruppo B). I casi incidenti di T1DM nella popolazione pediatrica residente nella regione Piemonte negli anni dello studio sono stati individuati attraverso il registro di incidenza del diabete (fonte primaria) e il registro regionale del tesseramento dei pazienti con diabete (fonte secondaria). Le caratteristiche cliniche all'esordio e nel follow-up sono state ricavate dall'esame delle singole cartelle cliniche.

Risultati. Nel 1990-2007 il T1DM è stato diagnosticato in 1194 bambini di età 0-14, con un tasso di incidenza di 11,3/100.000 persone/anno. Tra i casi incidenti 86 erano nati da genitori migranti con una prevalenza rispetto al totale dei casi incidenti passata dall'1,3% nel periodo 1990-93 al 16% nel 2004-07. L'età all'esordio di T1DM è significativamente minore nei figli di genitori migranti. Alla diagnosi i due gruppi A e B non presentano differenze nella prevalenza degli aplotipi HLA e autoanticorpi specifici per T1DM, nei valori di glicemia e HbA_{1c}. La frequenza di DKA è maggiore nei bambini del gruppo A rispetto al gruppo B (44,1% vs 34,8%; p < 0,05). Nel follow-up, i bambini del gruppo A hanno minore frequenza di remissione (26,7% vs 45,3; p < 0,05) e più elevato numero di ricoveri per scompenso; il valore medio di HbA_{1c} risulta più elevato, ma raggiunge la significatività solo nei bambini della fascia 0-4 anni.

Conclusioni. La prevalenza di bambini con T1DM nati da genitori migranti è in progressivo aumento nella regione Piemonte. A parità di condizioni clinico-metaboliche alla diagnosi, i bambini nati da genitori migranti dimostrano un compenso metabolico meno soddisfacente nel follow-up, probabilmente correlato a problemi socioeconomici.

Effetto dell'alto glucosio sulla sensibilità piastrinica all'aspirina: influenza sull'ossido nitrico endogeno

Russo I, Viretto M, Del Mese P, Mattiello L, Doronzo G, Cavalot F, Massucco P, Trovati M, Anfossi G

SCDU di Medicina Interna 3 ad Indirizzo Metabolico, AOU San Luigi Gonzaga, Facoltà di Medicina e Chirurgia San Luigi Gonzaga, Università di Torino

Introduzione. Le linee guida raccomandano la terapia cronica con aspirina nel diabete di tipo 2 (T2DM), patologia in cui è peraltro descritta la presenza di aspirino-resistenza. Non è noto se l'iperglicemia influenzi questo fenomeno. L'aspirina agisce sia riducendo la sintesi di trombossano (TX) sia incrementando la sintesi di ossido nitrico (NO), che esercita azioni antiaggreganti tramite il cGMP.

Scopo. Valutare se l'esposizione piastrinica *in vitro* ad alto glucosio riduce gli effetti antiaggreganti dell'aspirina influenzandone l'inibizione della sintesi di TX e/o l'attivazione della via NO/cGMP.

Metodi. Lo studio è stato condotto su 45 volontari sani (25 M/20 F; età: 22,76 ± 0,38 anni; BMI: 22,58 ± 0,4 kg/m²), con normale tolleranza glucidica e sensibilità insulinica. Su campioni piastrinici preincubati con concentrazioni crescenti di glucosio (5-15-25 mmol/L) sono stati valutati gli effetti dell'acetilsalicilato di lisina (ASL) (1-300 mmol/L) sull'aggregazione (metodo di Born) e sulla produzione di TxB2 (metodo EIA) indotte da arachidonato di sodio (NaAA, 1 mmol/L), sulla sintesi di NO (metodo della conversione di 3H-arginina in 3H-citrullina) e sui livelli di cGMP (metodo RIA).

Risultati. 1) Solo l'incubazione con glucosio 25 mmol/L (450 mg/dl) ha ridotto l'attività antiaggregante di ASL: in particolare l'IC-50 per NaAA (mmol/L) è risultata 31,4 ± 5,2 con glucosio 5 mmol/L e 47,8 ± 8,3 con glucosio 25 mmol/L (p = 0,01); 2) l'alto glucosio non ha influenzato l'attività inibente di ASL sulla produzione di TxB2 in risposta a NaAA, risultata 28,0 ± 2,8 ng/ml con glucosio 5 mmol/L e 30,0 ± 2,5 ng/ml con glucosio 25 mmol/L (ns); 3) l'alto glucosio ha inibito l'incremento della produzione di NO da parte di ASL, che è passata da 0,13 ± 0,007 a 0,28 ± 0,03 pmol/min/mg proteine (p < 0,001) con glucosio 5 mmol/L a 0,11 ± 0,009 a 0,096 ± 0,003 pmol/min/mg proteine con glucosio 25 mmol/L (ns); 4) l'alto glucosio ha inibito l'incremento del cGMP da parte di ASL, che è passato da 10,2 ± 1,8 a 25,6 ± 4,0 (pmol/109 piastrine) (p < 0,003) con glucosio 5 mmol/L e da 11,8 ± 2,3 a 13,1 ± 1,9 (pmol/109 piastrine) (p = ns) con glucosio 25 mmol/L.

Conclusioni. L'esposizione delle piastrine all'alto glucosio riduce gli effetti antiaggreganti dell'aspirina inibendo l'attivazione della via NO/cGMP senza influenzare la produzione del trombossano. Questo meccanismo di induzione dell'aspirino-resistenza si verifica peraltro in condizioni che si realizzano solo in condizioni di emergenza iperglicemica.

Modifiche di stile e qualità di vita nelle persone con diabete tipo 2 nel trial ROMEO: ripensare l'organizzazione per migliorare l'educazione e gli outcome

Trento M¹, Charrier L², Cavallo F², Porta M³

¹Laboratorio Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino; ²Dipartimento di Salute Pubblica e Microbiologia, Università di Torino; ³Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Introduzione. ROMEO "Ripensare l'Organizzazione per Migliorare l'Educazione e gli Outcome" è uno studio clinico multicentrico randomizzato controllato che ha definito un percorso

di trasferibilità e riproducibilità del modello della *group care* (GC). ROMEO ha coinvolto 12 diabetologie italiane con un follow-up di 4 anni, seguendo 421 pazienti mediante GC e 394 mediante visite tradizionali (controlli).

Scopo. Nel presente studio sono state verificate le variabili psicocognitive, comprensive della qualità di vita e capacità di gestire la malattia.

Materiale e metodi. Sono stati somministrati 3 questionari al basale, 2 e 4 anni: condotte di salute o riferimento (CdR), conoscenze sul diabete (GISED) e qualità della vita (DQOL/Mod). Ciascun questionario è stato validato per coerenza interna (Cronbach's alpha) e validità (*cluster analysis*). Il GISED esplora 10 sottoaree: autocontrollo 1 e 2, alimentazione 1 e 2, glicemia, ipoglicemia, piede, complicanze, attività fisica, terapia; il DQOL/Mod esplora 3 sottoaree: soddisfazione per il trattamento, impatto che il diabete ha nel quotidiano, incertezza per il futuro.

Risultati. Al basale GC e controlli erano simili per età, sesso, durata di diabete, HbA_{1c}, quadro lipidico e variabili psicocognitive. Dopo 4 anni i pazienti seguiti mediante GC, ma non i controlli, miglioravano le CdR (+4,16, IC al 95% 3,79/4,54; $p < 0,001$). Le risposte del GISED miglioravano nei soli pazienti seguiti con GC (+10,78, 9,14/12,42; $p < 0,001$). Nei controlli vi era un peggioramento nelle sottoaree autocontrollo ($p < 0,001$), alimentazione ($p < 0,005$) e piede ($p < 0,001$), mentre nelle sottoaree glicemia, ipoglicemia, complicanze, attività fisica e terapia non si evidenziavano modifiche. Tuttavia, dopo 4 anni, le differenze tra GC e controlli risultavano significative in tutte le sottoaree ($p < 0,001$). La DQOL/Mod migliorava nei pazienti seguiti mediante GC (-17,5, -18,93/-16,1; $p < 0,001$), ma peggiorava nei controlli per: soddisfazione per il trattamento, impatto del diabete nel quotidiano, incertezza per il futuro ($p < 0,001$, tutte).

Conclusioni. I risultati dimostrano che l'approccio tradizionale non aiuta a modificare lo stile e la qualità di vita nelle persone con diabete di tipo 2. ROMEO ha dimostrato che l'intervento educativo strutturato favorisce il cambiamento in queste persone. Tuttavia la GC richiede una radicale riorganizzazione del lavoro. *Current Controlled Trials* ISRCTN19509463 (ROMEO) è stato finanziato da un grant EFSD-Novo Nordisk for T2DM Research in Europe).

Riassunti - Poster

Il diabete neonatale: presentazione di 3 casi clinici

Di Gianni VR, Bertello MC, Greco G, Ignaccolo MG, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F

SCDU Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Torino

Il diabete mellito neonatale nelle sue forme transitoria e permanente (DNT e DNP) è una patologia monogenica rara (1:250.000 nati), dovuta nel 35-55% dei casi a mutazione di uno dei geni codificanti per le proteine del canale del K delle beta-cellule (Kir 6.2 o SUR 1), che determina iperglicemia per blocco della secrezione di insulina. La definizione della patogenesi ha portato nei pazienti con DNP a passaggio dalla terapia insulinica a quella con sulfoniluree. Presentiamo 3 casi giunti alla nostra osservazione.

1. FDG maschio, all'età di 95 giorni riscontro di iperglicemia (1133 mg/dl) acidosi e ipernatremia (Na 163 mEq/L). Nelle prime ore di ricovero ha presentato crisi convulsive subentranti e ricovero in RIA. Il bambino è stato sottoposto a terapia insulinica per circa 10 anni durante i quali ha presentato compenso glicemico

soddisfacente (emoglobina glicata, HbA_{1c} media 7%) ma grave quadro di cerebropatia epilettogena. Nel 2005 diagnosi di DNP da sostituzione in eterozigosi nell'esone 1 (R50P) del gene codificante la proteina Kir 6.2 cui è seguito passaggio da terapia insulinica a glibenclamide. Da allora ottimo compenso glicemico (HbA_{1c} media 6,5%) con modesto miglioramento del quadro neurologico.

2. LR maschio, all'età di 95 giorni riscontro occasionale di glicemia 315 mg/dl senza acidosi, è stato sottoposto a terapia con multiple somministrazioni di insulina per 2 mesi e nei 18 mesi successivi a CSII con buon compenso glicemico (HbA_{1c} media 7%). Nel 2007 dati genetici suggestivi di mutazione del gene SUR 1 (attualmente in corso esami di conferma) e inizio della terapia con glibenclamide, con sospensione totale della terapia insulinica e ottimo compenso metabolico (HbA_{1c} media 6%). Attualmente il bambino presenta modico ritardo delle acquisizioni psicomotorie e deficit del linguaggio.

3. LDL maschio, all'età di 83 giorni ricovero per iperglicemia (1392 mg/dl), acidosi e ipernatremia (164 mEq/L): in corso di terapia della chetoacidosi, sviluppo di edema cerebrale. Due mesi dopo la dimissione la terapia insulinica è stata sospesa per la normalizzazione della glicemia e del valore di HbA_{1c} (4,7%). Il bambino non pratica più insulina da 4 anni e presenta un quadro di ritardo del linguaggio, deficit dell'attenzione e ipercinesia. Lo studio genetico ha dimostrato mutazione del gene codificante la proteina Kir 6.2, presente anche nel padre che 3 anni fa ha sviluppato diabete in terapia con glimepiride.

I casi presentati dimostrano la notevole variabilità di espressione clinica del diabete causato da mutazioni dei geni codificanti le proteine del canale del K e caratterizzato da elevato rischio di sequele neurocognitive.

L'acetilcisteina è in grado di migliorare la funzione vascolare nel piede diabetico

Masha A¹, Dinatale S¹, Allasia S¹, Isaia G², Isaia G², Bruno A³, Martina V¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino; ²Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, Sezione di Geriatria, Università di Torino, Torino; ³Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S. Giovanni Battista, Torino

Introduzione. La ridotta biodisponibilità di ossido nitrico è implicata nella patogenesi della vasculopatia degli arti inferiori nel paziente diabetico, verosimilmente per un aumentato stato ossidativo. La somministrazione di glutatione o N-acetilcisteina (NAC) è in grado di aumentare la biodisponibilità di NO nel DM. Nelle ulcere degli arti inferiori è stata documentata una minore ossigenazione tessutale (OT) su base vascolare.

Scopo dello studio. Valutare l'effetto della somministrazione di NAC sull'OT degli arti inferiori in pazienti diabetici.

Soggetti e metodi. È stato eseguito uno studio randomizzato controllato su 70 soggetti diabetici con ulcera degli arti inferiori di grado 0 stadio C. I 50 pazienti del gruppo A hanno assunto NAC, 1800 mg/die per 3 mesi, mentre i 20 pazienti del gruppo B non hanno assunto alcun farmaco. Sono stati valutati: OT, spessore intima-media (IMT), HbA_{1c}, glicemia, quadro lipidico, 8-isoPGF_{2α} urinaria, ICAM, VCAM, PAI-1, PCR, IL-6 prima dell'inizio e alla fine del trattamento.

Risultati. Dopo il trattamento, nel gruppo A è stato osservato l'aumento dell'OT (52,8 ± 1,6 vs 48,7 ± 1,7 mmHg, $p < 0,05$), la riduzione dell'IMT (-0,03 ± 0,02 vs 0,06 ± 0,01 mm, $p < 0,02$), dell'8-isoPGF_{2α}, indice di ossidazione (349,6 ± 33,4 vs 395,7 ± 22,1 pg/notte, $p < 0,02$) e di ICAM (0,9 ± 0,1 vs 1,2 ± 0,1 μg/ml, $p < 0,05$) e VCAM (1,12 ± 0,07 vs 1,31 ± 0,96 μg/ml, $p < 0,01$).

Conclusioni. La somministrazione prolungata di NAC nei soggetti con piede diabetico è in grado di aumentare la biodisponibilità di NO migliorando l'OT e la funzionalità endoteliale, verosimilmente mediante la riduzione dello stress ossidativo. La NAC può rappresentare una risorsa terapeutica nel trattamento delle complicanze vascolari del DM.

Obestatina e grelina inibiscono l'apoptosi dell'endotelio di isole pancreatiche umane indotta dall'iperglicemia

Miceli I, Favaro E, Settanni F, Baragli A, Camussi G, Ghigo E, Cavallo Perin P, Granata R, Zanone MM

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Introduzione. Le cellule endoteliali delle isole pancreatiche (MECs) hanno caratteristiche peculiari e una stretta relazione con le cellule β . L'iperglicemia ha influenza sulla sopravvivenza, contribuendo all'alterata funzionalità e alla perdita della massa β -cellulare. È dimostrato che peptidi derivati dal gene della grelina-grelina acilata (AG), deacilata (UAG) e obestatina (Ob) prevengono l'apoptosi delle cellule β -pancreatiche.

Scopo. È stato analizzato l'effetto del trattamento con AG, UAG e Ob su MECs umane, in condizioni di iperglicemia, investigando le vie di segnale coinvolte.

Metodi. Sopravvivenza e proliferazione cellulare sono state valutate con tecnica MTT, conta cellulare e misura della sintesi del DNA come incorporazione di BrdU. L'apoptosi è stata valutata tramite test enzimatico indice della frammentazione del DNA, TUNEL e attività della caspasi-3. Il coinvolgimento delle vie PI3K/Akt, ERK è stato analizzato tramite WB.

Risultati. In condizioni di iperglicemia cronica, la proliferazione delle cellule MECs progressivamente diminuisce mentre aumenta l'apoptosi, accompagnata da una ridotta attivazione della via di segnale di sopravvivenza PI3K/Akt. Il trattamento con AG, UAG o Ob (10 nM) inibisce l'apoptosi e aumenta la fosforilazione dell'Akt e di ERK. L'effetto antiapoptotico dei peptidi è bloccato dall'inibizione delle vie di segnale dell'adenilato ciclici cAMP/PKA e PI3k/Akt.

Conclusioni. I risultati suggeriscono che tutti i peptidi derivati dal gene della grelina promuovono la sopravvivenza dell'endotelio delle isole pancreatiche con un coinvolgimento della via di segnale PI3K/Akt. Tali peptidi potrebbero quindi rappresentare una potenziale strategia terapeutica per migliorare la vascolarizzazione e, indirettamente, la funzionalità e la massa β -cellulare.

Condizioni ambientali potenzialmente responsabili dell'incremento epidemico di iperglicemia e obesità

Milanesio N¹, Schiavone C¹, Canil S¹, Ghinamo L¹, Appendino G¹, Cassader M¹, Pagano G¹, Cavallo-Perin P¹, Gentile L², Bo S¹

¹Università di Torino, Torino; ²Ospedale di Asti, Asti

Introduzione. Possibili responsabili del recente e notevole incremento di obesità e diabete, in aggiunta ai fattori di rischio già noti, potrebbero essere diverse condizioni "ambientali" che sono sempre più comuni e relativamente poco valutate in studi europei, quali: la riduzione delle ore di sonno notturno (OS), l'aumento della temperatura delle case (TC), le ore trascorse davanti alla televisione (TV), i pasti consumati fuori casa (PF), l'uso di aria condizionata (AC) e l'impiego di farmaci antidepressivi o antipsicotici.

Obiettivi e metodi. Verificare in un gruppo selezionato di 1282 adulti non obesi e in 979 non iperglicemici di età 45-64, provenienti da una coorte rappresentativa della popolazione della pro-

vincia di Asti, se i sopra descritti fattori si associno a un aumento dell'incidenza di obesità e iperglicemia, rispettivamente, dopo sei anni di follow-up.

Risultati. Al termine del follow-up 103/1282 (8,0%) e 174/979 (17,8%) hanno sviluppato obesità o iperglicemia, rispettivamente. I soggetti che hanno sviluppato obesità o iperglicemia presentavano valori significativamente superiori di assunzione di grassi saturi (SFA), di TC, TV, PF e maggiore uso di AC, e valori inferiori di consumo di fibre, di attività fisica (misurata in METS) e di OS. In un modello multivariato l'incidenza di obesità è risultata associata a PF (OR per pasto = 1,5; 1,2-1,8; p < 0,001), OS (OR per ora = 0,7; 0,6-0,9; p < 0,003), TC (OR per grado = 1,3; 1,1-1,4; p = 0,006) e METS (OR = 0,95; 0,92-0,98; p = 0,002). Sono risultati predittori significativi di iperglicemia il consumo di fibre (OR per g/giorno = 0,97; 0,95-0,99; p = 0,02), PF (OR = 1,5; 1,5-1,7, p < 0,001) e TC (OR = 1,3, 1,2-1,5; p < 0,001).

Conclusioni. In aggiunta all'inattività fisica e alla dieta scorretta, altri fattori di rischio potrebbero giocare un ruolo aggiuntivo nell'incremento epidemico di diabete e obesità e diventare futuri target di studi di prevenzione e trattamento.

Microvascolari, compenso metabolico e qualità di vita nel diabete tipo 1: il registro provinciale di Torino

Monasterolo F, Panero F, Trento M, Porta M, Cerutti F, Cassader M, Perotto M, Lamberti F, Novelli G, Zucco C, Cavallo Perin P, Bruno G

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Introduzione. Il diabete mellito di tipo 1 esordisce in giovane età ed espone a un elevato rischio di complicanze microvascolari.

Scopo. Valutare la prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche, dei fattori di rischio cardiovascolare, il compenso glicometabolico e la qualità di vita nella coorte di popolazione di diabetici di tipo 1 residenti nella Provincia di Torino.

Metodi. Abbiamo identificato 1113/1210 casi incidenti di diabete mellito di tipo 1 nel periodo 1974-2000, in vita al 01/02/2004. Dopo invito telefonico o tramite il medico di famiglia, i soggetti rispondenti sono stati sottoposti a visita medica, esami ematochimici centralizzati e raccolta temporizzata notturna dell'urina, fotografia del fundus oculi, test neuropatici, elettrocardiogramma, questionario anamnestico e sulla qualità di vita nel diabete (DQOL).

Risultati. Sono stati esaminati 464/1113 (42%) diabetici di tipo 1. Il 53,5% erano maschi, l'età media è risultata pari a 29,8 \pm 9,6 anni, la durata media 16,1 \pm 6,6 anni e l'emoglobina glicata 8,4 \pm 1,4%. Il 32% presentava almeno una complicanza microangiopatica: 20,0% retinopatia diabetica (13,8% preproliferante; 6,1% proliferante), 11,5% nefropatia diabetica, 7,5% neuropatia sensitivo-motoria e 3,2% neuropatia autonoma. In particolare, il rischio di microangiopatia appariva significativamente associato alla durata di malattia (OR = 1,14, IC al 95% 1,10-1,18) e al compenso glicemico (OR = 1,23, IC al 95% 1,05-1,43). Il 2,0% presentava almeno una complicanza macroangiopatica. Rispetto agli obiettivi terapeutici, i fattori di rischio più frequentemente fuori target sono risultati l'emoglobina glicata nell'88,4% (8,6 \pm 1,2%), il colesterolo LDL nel 65,2% (127,5 \pm 19,8 mg/dl) e il peso (obesità nel 31,0%; 27,9 \pm 2,7 kg/m²), indipendentemente da età, sesso o durata di malattia. La qualità di vita percepita risultava peggiore nelle donne rispetto agli uomini (DQOL medio 81,5 vs 75,3, p < 0,01) e negli adolescenti rispetto agli adulti (DQOL medio 99,3 vs 78,2, p < 0,01).

Conclusioni. La prevalenza di complicanze microangiopatiche risulta elevata in una coorte di diabetici di tipo 1 di giovane età; il compenso glicemico risulta frequentemente inadeguato, così come il controllo di altri fattori di rischio delle complicanze micro- e macrovascolari.

L'incidenza di diabete tipo 1 in Italia, 1990-2003, età 0-14: lo studio RIDI

Novelli G¹, Bruno G¹, Maule M², Merletti F², Miglietta S¹, Falorni A³, Iannilli A⁴, Iughetti L⁵, Altobelli E⁶, d'Annunzio G⁷, Piffer S⁸, Pozzilli P⁹, Iafusco D¹⁰, Songini M¹¹, Roncarolo F¹², Toni S¹³, Carle F¹⁴, V Cherubini⁴, RIDI Study Group

¹Dipartimento di Medicina Interna, Torino; ²CeRMS and CPO Piemonte, Torino; ³Dipartimento di Medicina Interna, Perugia; ⁴Dipartimento di Pediatria, Ancona; ⁵Dipartimento di Pediatria, Modena; ⁶Dipartimento di Epidemiologia, L'Aquila; ⁷Dipartimento di Pediatria, Genova; ⁸Unità di Epidemiologia, Trento; ⁹Università Campus Bio-Medico, Roma; ¹⁰Dipartimento di Pediatria, Napoli; ¹¹Ospedale San Michele, Cagliari; ¹²Dipartimento di Medicina Preventiva, Pavia; ¹³Dipartimento di Pediatria, Firenze; ¹⁴Dipartimento di Epidemiologia, Ancona

Obiettivo. Lo scopo dello studio è determinare l'effetto dell'età di esordio, del periodo e della coorte di nascita sull'andamento temporale del diabete di tipo 1 nell'età 0-14 anni in Italia.

Metodi e disegno dello studio. Lo studio comprende 5180 casi incidenti di diabete di tipo 1 nel periodo 1990-2003. È stato utilizzato il modello della regressione di Poisson per determinare gli effetti di età, sesso, periodo di calendario e coorte di nascita sull'andamento temporale.

Risultati. Il tasso di incidenza è risultato essere 12,26/100.000 anni-persona, più elevata nei maschi (13,13; IC al 95% 12,66-13,62) rispetto alle femmine (11,35; IC al 95% 10,90-11,82). La Sardegna è la regione a incidenza più elevata, il Centro-Sud intermedia, mentre il Nord Italia è a elevata incidenza, in particolare Trento (18,67/100.000). L'incremento è pari a 2,94% per anno. Rispetto al periodo di calendario 1990-1992, il RR aumenta del 15%, 27%, 35% e 40% nei periodi successivi ($p < 0,001$). Rispetto alla coorte di nascita 1987-1993, il RR aumenta linearmente da 0,63 (IC al 95% 0,54-0,73) nella coorte di nascita 1975-81 a 1,38 (IC al 95% 1,06-1,80) nella coorte 1999-2003. Il modello migliore è quello che include l'effetto di sesso, età e andamento lineare dell'incidenza (*drift*).

Conclusioni. In Italia l'incidenza di diabete di tipo 1 ha ampie variazioni geografiche e un incremento temporale lineare, che non può essere attribuito né alla coorte di nascita né al periodo di calendario.

Obesità centrale e mortalità nel diabete tipo 2: il Casale Monferrato study

Perotto M¹, Panero F², Novelli G², Monasterolo F², Leoncini P², Ghezzi G³, Cavallo Perin P², Bruno G²

¹ASO S. Giovanni Battista "Molinette", Torino; ²Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino; ³Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato

Introduzione. L'OMS ha definito l'obesità come uno dei più importanti problemi di salute pubblica a livello internazionale. L'aumento della prevalenza di obesità in queste ultime decadi, definito da alcuni autori un'epidemia mondiale, è strettamente correlato con la diffusione di diabete di tipo 2.

Obiettivo. Mentre l'impatto dell'obesità sul rischio di diabete è ormai noto, l'impatto dell'obesità centrale sulla sopravvivenza dei diabetici è meno definito. Abbiamo pertanto analizzato questa correlazione nella coorte di popolazione di Casale Monferrato.

Metodi. Sono stati analizzati prospetticamente i valori antropometrici raccolti in modo standardizzato della coorte di 2333 soggetti diabetici reclutati nel 2000. I pazienti sono stati identificati

utilizzando le seguenti fonti di rilevamento: diabetologi, medici di medicina generale, dimissioni ospedaliere, prescrizioni e archivio delle esenzioni. Gli obiettivi dello studio sono stati quelli di valutare il ruolo predittivo del sovrappeso e dell'obesità su morbilità e mortalità generale e cardiovascolare, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare. Il follow-up della mortalità è stato aggiornato al 31 dicembre 2006.

Risultati. Si sono verificati 520/2333 decessi durante un follow-up medio di 5,4 anni nella coorte del 2000. I soggetti con valori di BMI nel quartile più alto avevano il peggior profilo di rischio cardiovascolare. Nell'analisi di regressione di Cox, si conferma, tuttavia, la tendenza a una riduzione di mortalità nei soggetti con sovrappeso od obesità od obesità centrale. L'età, tuttavia, è un forte fattore di modificazione della relazione tra obesità centrale e mortalità a 5 anni: < 65 anni, HR = 2,7 (IC al 95% 1,27-5,79); > 65 anni: HR = 0,80 (0,61-1,04), indipendentemente da noti fattori di rischio cardiovascolare e dall'AER.

Conclusioni. L'obesità viscerale centrale è associata con un incremento del rischio di mortalità di due volte nei soggetti diabetici di mezza età. Nella popolazione anziana, il sovrappeso moderato e l'obesità sono associati con una maggiore sopravvivenza a lungo termine.

Analisi del percepito della modalità dell'assistenza, in persone con diabete tipo 2 e 1, seguiti mediante visite tradizionali e group care

Raballo M¹, Borgo E¹, Gamba S¹, Grassi G², Passera P¹, Sicuro J¹, Trevisan M¹, Trinetta A¹, Cavallo F¹, Porta M¹, Trento M¹

¹Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino; ²Divisione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Introduzione. È dimostrato che sono necessari nuovi modelli assistenziali affinché la persona con diabete possa acquisire nuove condotte di salute. In questi anni abbiamo sperimentato un nuovo modello clinico-educativo denominato *group care* (GC) capace di modificare compenso metabolico e qualità di vita nelle persone con diabete di tipo 2 (DT2) e tipo 1 (DT1).

Scopo. Nel presente lavoro si è voluto verificare, nei pazienti DT2 e DT1, seguiti mediante modello GC e visite tradizionali (VT), quale fosse il significato attribuito al trattamento e come questo modificasse il percepito di malattia.

Pazienti e metodi. Sono stati intervistati 241 pazienti afferenti all'ambulatorio dipartimentale di diabetologia: 41 DT1 e 80 DT2 seguiti mediante VT; 43 DT1 e 77 seguiti mediante GC che vi partecipano da più di 2 anni. Mediante intervista semi-strutturata sono stati raccolti gli eventi linguistici e i termini utilizzati dai pazienti. Con analisi proposizionale si è svolta la rappresentazione cognitiva, sottostante ai concetti. Mediante una mappatura cognitiva del percepito sono state individuate 3 macroaree: atteggiamento verso la malattia, *empowerment*, *locus of control*. I termini raccolti sono stati suddivisi in referenti nodali. Sono state raccolte variabili socio-demografiche e clinico-metaboliche.

Risultati. La maggior parte dei pazienti con DT2 aveva bassa scolarità ed era pensionata, i DT1 avevano più alta scolarità e lavoravano. La maggior parte dei DT2 assumeva ipoglicemizzanti orali e svolgeva autocontrollo saltuario; tutti i DT1 erano a terapia insulinica con autocontrollo domiciliare. I DT2 e DT1 seguiti con GC avevano in media $9,5 \pm 4,2$ e $6,6 \pm 2,5$ anni rispettivamente di GC. I pazienti DT2 e DT1 seguiti con GC avevano minore HbA_{1c} di quelli seguiti con VT ($7,57 \pm 1,01$ vs $8,02 \pm 1,58$ e $7,43 \pm 0,88$ vs $8,54 \pm 1,53$; entrambi $p < 0,001$). Rispetto a quelli seguiti con VT, i pazienti DT2 e DT1 risultavano

avere miglior atteggiamento nei confronti della gestione della propria malattia, *empowerment* e *locus* interno ($p < 0,001$). I pazienti seguiti con GC per definire le visite utilizzavano termini con valenza positiva rispetto ai pazienti seguiti con VT ($p < 0,001$).

Conclusioni. I pazienti che svolgono il programma della GC ricevono un differente tipo di trattamento rispetto alla VT. La GC modifica la percezione di malattia, promuove e sviluppa l'*empowerment*, il *locus of control* interno e aumenta la consapevolezza della malattia favorendo la disponibilità al cambiamento.

Analisi di costo-efficacia della *group care* nella gestione del diabete tipo 2. Valutazione farmacoeconomica dello studio ROMEO (ripensare l'organizzazione per migliorare l'educazione e gli outcome)

Sicuro J¹, Bondonio P², Cavallo F³, Paganin V¹, Raballo M¹, Tedesco S¹, Porta M¹, Trento M¹

¹Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino; ²Dipartimento di Economia, Università di Torino; ³Dipartimento di Salute Pubblica e Microbiologia, Università di Torino

Introduzione. Lo studio ROMEO, trial clinico randomizzato controllato multicentrico, durato 4 anni, ha verificato gli effetti del trattamento di gruppo e individuale su controllo metabolico, qualità di vita e condotte di salute nei pazienti con diabete di tipo 2. Lo studio ha dimostrato che la *group care* aiuta a migliorare questi outcome.

Scopo del lavoro. Verificare se la *group care* rappresenti un'alternativa costo-efficace al tradizionale approccio individuale.

Pazienti e metodi. I dati sono riferiti a 582 pazienti, provenienti da 11 servizi italiani di diabetologia, che hanno completato il trial, suddivisi in 316 seguiti mediante *group care* e 266 controlli. I costi, normalizzati al 2007, dei farmaci ipoglicemizzanti (suddivisi in insulina e agenti orali), antipertensivi e ipolipemizzanti sono stati calcolati sommando i prezzi di tutte le prescrizioni rilasciate a tutti i pazienti seguiti mediante i due approcci.

Risultati. In media, i pazienti seguiti mediante *group care* sono costati 386,44 ± 253,26 €/anno e i controlli 370,49 ± 250,11 €/anno, $p = 0,45$. Al termine del trial i pazienti seguiti mediante *group care* avevano, rispetto ai controlli, inferiore BMI (-1,09; IC al 95% -1,56/-0,62) e HbA_{1c} (-1,49; IC al 95% -1,63/-1,34) e migliore qualità della vita (-16,8; IC al 95% -18,29/-15,25), tutti $p < 0,001$. Pertanto, a parità di spesa farmacologica, la *group care*, ha permesso di ottenere vantaggi in termini di massa corporea, controllo glicometabolico e qualità della vita.

Conclusioni. Promuovendo adeguati stili di vita e una maggiore aderenza alla terapia farmacologica, la *group care* rappresenta un'alternativa costo-efficace all'approccio tradizionale individuale nella gestione clinica ed educativa del paziente con diabete di tipo 2.

Interazioni endotelio-periciti in modelli di co-cultura simulanti il microambiente retinico fisiologico e diabetico

Tarallo S, Beltramo E, Berrone E, Porta M

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Introduzione. L'ispessimento della membrana basale e la perdita selettiva dei periciti retinici caratterizzano le prime fasi della retinopatia diabetica. I periciti regolano il tono e la pressione capillare e la proliferazione dell'endotelio. La tiamina (T) e il suo

analogo lipofilico benfotiamina (BT) sono in grado di correggere il danno indotto dall'iperglicemia nelle cellule vascolari. Per studiare le interazioni tra cellule microvascolari, abbiamo standardizzato due modelli di co-cultura periciti (HRP)/endotelio (EC), che imitano i microambienti retinici fisiologico e diabetico.

Scopo. Valutare se HRP ed EC in co-cultura si influenzassero reciprocamente in condizioni fisiologiche o simil-diabetiche e se T e BT mantenessero un ruolo protettivo sull'eventuale danno da alto glucosio.

Metodi. EC e HRP sono stati coltivati insieme in 2 modelli di co-cultura per 8 giorni in glucosio fisiologico (NG, 5,6 mM) o elevato (HG, 28 mM), con o senza T o BT 50 μM. Modello senza contatto diretto: le EC venivano seminate in un inserto con membrana porosa sospeso nel terreno di coltura e gli HRP sul fondo dello stesso pozzetto. Modello con contatto diretto: EC e HRP venivano seminati sulle superfici opposte della membrana porosa, per mantenere un contatto diretto dei due tipi cellulari attraverso i pori della membrana. Cellule di controllo venivano coltivate nelle stesse condizioni sperimentali, ma in coltura separata. Sono state valutate proliferazione (conte e sintesi del DNA) e apoptosi di entrambi i tipi cellulari.

Risultati. Nel modello senza contatto in HG abbiamo osservato una riduzione nella proliferazione di EC e HRP (conte: -22,9%, DNA: -12,9%, $p = 0,001$) in co-cultura e delle EC da sole (conte: -22,5%, DNA: -20,3%, $p < 0,05$) e un aumento di apoptosi nelle EC (+21,5%, $p < 0,05$ vs NG) e negli HRP (+45%) in co-cultura. Nel modello con contatto l'HG induceva una riduzione nella proliferazione di EC (conte: -24,2%, DNA: -28,2%, $p < 0,05$) e HRP (conte: -30,0%, DNA: -25,6%, $p < 0,05$) e un aumento di apoptosi del 39,8% nelle EC e del 75,7% ($p < 0,005$) negli HRP in co-cultura. L'esposizione all'HG non aveva effetto sugli HRP in coltura separata, confermando nostri dati precedenti che dimostravano che i periciti umani non sono sensibili all'HG costante. Sia EC sia HRP mostravano una maggiore proliferazione in co-cultura (+25%), rispetto a quando coltivati da soli. T e BT si sono confermate in grado di annullare gli effetti dannosi del glucosio.

Conclusioni. Questi risultati sembrano dimostrare una sensibilità degli HRP a fattori solubili rilasciati nel terreno di coltura dall'endotelio coltivato in elevate concentrazioni di glucosio la cui natura rimane da chiarire.

L'approccio clinico-assistenziale al paziente diabetico anziano nella residenze sanitarie assistenziali

Zanocchi M, Maina P

Dipartimento di Geriatria, Università di Torino, Pinerolo

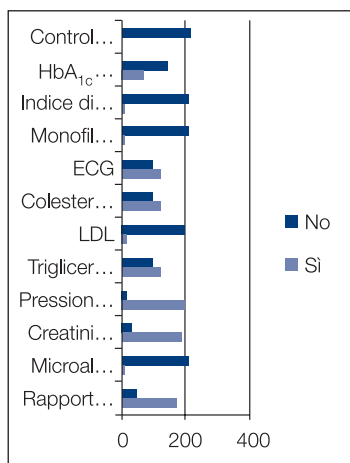
Introduzione. La malattia diabetica nell'anziano è stata poco considerata nonostante le sue complicanze rappresentino una frequente causa di mortalità, esiti invalidanti e ricoveri. L'esigenza di specifiche indicazioni si è tradotta nella nascita delle *clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus dell'European Diabetes Working Party* nel 2004, e degli standard italiani per la cura del diabete mellito redatti da AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana Diabetologia) nel 2007. L'indicazione che emerge è di considerare il trattamento del paziente diabetico anziano come paradigma di complessità clinico-assistenziale a cui si deve rispondere con profili di cura ben definiti, ma individualizzati, tenendo presente la fragilità e l'eterogeneità di questa popolazione.

Scopi. La presente indagine si è proposta di valutare gli standard assistenziali per i diabetici nelle residenze sanitarie assistenziali dell'ASL 10.

Materiale e metodi. Sono stati presi in considerazione 213 pazienti diabetici di età superiore ai 65 anni residenti al 25 marzo

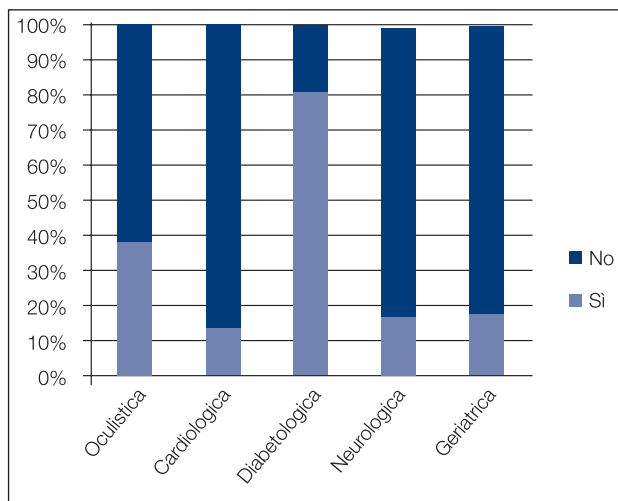
Tabella 1 Indicatori di esito intermedio.

Indicatore di esito	Obiettivo terapeutico	Pazienti testati	Controllo adeguato
Pressione arteriosa	< 140/80 mmHg	100%	91,1%
HbA _{1c} in assenza di pluripatologie	6,5-7,5%	83,6%	35,2%
HbA _{1c} anziano fragile	7,5-8,5%	83%	26,2%
Colesterolo	< 190 mg/dl	62,4%	53,4%
LDL	< 130 mg/dl	7,5%	66,5%

**Figura 1** Indicatori di processo: aderenza alle linee guida.

2008 in 17 istituti, e altrettanti controlli di pari sesso, per un campione totale di 314 donne (73,7%) e 112 uomini (26,3%), con età media di 84,1 anni. I dati clinico-assistenziali sono stati raccolti attraverso consultazione diretta delle cartelle cliniche con valutazione retrospettiva a un anno.

Risultati. Tra i dati di maggior criticità per scarsa aderenza alle raccomandazioni si evidenziano in figura 1 la mancata attenzione per lo screening del piede diabetico (3%), l'assenza di una pianificazione dell'autocontrollo glicemico in aderenza alle classi di terapia, la non sistematicità nell'esecuzione del profilo lipidico

**Figura 2** Frequenza annuale di visite specialistiche per screening e trattamento complicanze.

– in particolare dell'LDL (6,5%) – e della determinazione della microalbuminuria (3,2%). La figura 2 evidenzia la bassa percentuale di pazienti sottoposti alla valutazione geriatrica multidimensionale e la scarsa attenzione alle complicanze oculari (38%). In tabella 1 gli indicatori di esito intermedio selezionati evidenziano che la pressione arteriosa è a target nel 91% dei diabetici e l'HbA_{1c} nel 26% degli anziani fragili. Il target per le LDL e per il colesterolo è raggiunto rispettivamente nel 66,5% e nel 53,4% dei pazienti. Tra i controlli, 14 pazienti rientrano nei criteri per IFG.

Conclusioni. Manca nelle RSA un protocollo concordato di assistenza orientato sugli obiettivi fondamentali della terapia. Aree di particolare criticità possono essere la valutazione multidimensionale (in uso la sola scala ADL, *activities of daily living*), lo screening efficace delle complicanze a intervalli regolari con particolare riferimento alla neuropatia, alla vasculopatia periferica e alle complicanze oculari. Per tali motivi si rende utile un modello di assistenza integrata nell'ambito di percorsi assistenziali definiti in una rete pluriprofessionale e pluridisciplinare.