

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

Riunione Annuale SID Sezione Piemonte e Valle d'Aosta

Torino, 17 marzo 2007

Comitato Scientifico: A. Bruno

Riassunti

Autocontrollo glicemico nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato: spreco di denaro o strumento terapeutico?

Bonomo K, De Salve A, Fiora E, Poy P, Mularoni E, Anfossi G, Mattiello L, Massucco P, Cavalot F, Trovati M

SCDU di Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASO San Luigi Gonzaga di Orbassano, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

Introduzione. Il controllo glicemico post-prandiale – noto predittore di eventi cardiovascolari è sovente trascurato nella pratica clinica. Uno dei principali ostacoli è l'infrequente misurazione della glicemia post-prandiale. I dubbi sull'utilità dell'autocontrollo glicemico nei pazienti non insulino-trattati si ripercuotono sulla rimborsabilità delle strisce reattive. Per indagare se frequenza e completezza dell'autocontrollo esercitino un ruolo nel raggiungimento degli obiettivi glicemici pre- e post-prandiali, è stata confrontata una modalità standardizzata di autocontrollo, al momento dello studio routinariamente rimborsata dalla Regione Piemonte, con una modalità più intensiva, allora rimborsabile dalla Regione Piemonte dietro adeguata motivazione del diabetologo.

Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 273 pazienti diabetici di tipo 2 non in terapia insulinica in scarso controllo glicemico ($HbA_{1c} > 7\%$ stabile nei sei mesi precedenti), già in autocontrollo domiciliare, randomizzandoli in tre gruppi: gruppo A ($n = 96$): invitato a proseguire l'autocontrollo in atto, eseguendo un profilo glicemico al mese con 4 strisce reattive (a digiuno, due ore dopo colazione, due ore dopo pranzo, due ore dopo cena); gruppo B1 ($n = 89$): invitato a eseguire un profilo glicemico ogni 15 giorni con 6 strisce reattive (ai tempi del gruppo A, veniva aggiunta la misurazione glicemica prima di pranzo e prima di cena); gruppo B2 ($n = 88$): come il gruppo B1, con raccomandazione di contattare telefonicamente l'equipe diabetologica in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici. I pazienti erano seguiti a intervalli trimestrali con lo stesso programma di educazione e di trattamento. Dopo tre e sei mesi sono stati valutati profili glicemici e HbA_{1c} .

Risultati. I tre gruppi non differivano per sesso, età, durata di malattia, BMI, HbA_{1c} e trattamento ipoglicemizzante. L'autocontrollo è stato effettuato in modo completo dal 73% dei pazienti del gruppo A e dal 44% dei pazienti dei gruppi B1 e B2, considerati insieme (gruppo B), poiché solo pochi pazienti del gruppo B2 avevano contattato telefonicamente l'equipe. Sono riportati i risultati dei pazienti "complianti" del gruppo A ($n = 70/96$) e del gruppo B ($n = 78/177$). Essi non differivano alla randomizzazione dai pazienti "non complianti" per le caratteristiche sopra riportate. A sei mesi, HbA_{1c} e glicemie pre- e post-prandiali non erano modificate nel gruppo A, mentre nel gruppo B si è osservata riduzione significativa della glicemia a digiuno, di quelle pre-prandiali e di due delle tre glicemie post-prandiali,

e riduzione dell' HbA_{1c} da $8,09 \pm 0,84\%$ a $7,60 \pm 0,73\%$ ($p < 0,001$).

Conclusioni. L'autocontrollo glicemico assicura un migliore compenso se praticato con sufficiente frequenza e completezza, intensificando gli sforzi per ottenere una migliore compliance alla sua corretta esecuzione. Studio effettuato nell'ambito di un Progetto di Ricerca Sanitaria Finalizzata della Regione Piemonte.

L'iperglicemia in ospedale è un importante indice prognostico: analisi preliminare

Bruno A¹, Pagano E², Caropreso A³, Petrinco M⁴, Gregori D⁴

¹SC Diabetologia, ASO San Giovanni Battista di Torino; ²Servizio Epidemiologia dei Tumori, Università di Torino; ³Lab. Centrale, ASO San Giovanni Battista di Torino; ⁴Dip. Sanità Pubblica e Microbiologia, Università di Torino

Introduzione. L'iperglicemia è una condizione frequente tra i pazienti ricoverati sia per l'aumento del diabete nella popolazione sia per la presenza di iperglicemia da stress. L'iperglicemia all'ingresso rappresenta di per sé un importante fattore di rischio indipendentemente dalla diagnosi di diabete. Nonostante le evidenze sperimentali, lo stretto controllo glicemico è generalmente poco considerato in ospedale.

Scopo del presente studio è di verificare nella nostra realtà quanto l'iperglicemia condizioni l'esito del ricovero. Per eseguire lo studio abbiamo relazionato le glicemie del data-base del laboratorio centrale con il data-base delle SDO (ottobre 2003, settembre 2006). In base alle glicemie i pazienti sono stati classificati in categorie di probabilità (criteri IDF): "possibile alterazione glucidica" (PAG) se valori casuali ≥ 200 mg/dl o se valori a digiuno ≥ 110 , o se i valori casuali o a digiuno ≤ 55 mg/dl; "possibile non diabete" (PND) se i valori a digiuno < 110 ; i casi in cui non è stato possibile rilevare una glicemia sono considerati "non valutabili" (NV).

Risultati. È stata recuperata almeno una rilevazione glicemica per 85.046 ricoveri su 96.405 (72,6%). Dall'analisi di tutti i valori glicemici sono risultati: 53.188 (55%) PND, 16.808 (17%) PAG. La diagnosi di diabete nella SDO è risultata: presente in 11.359 SDO (11,78%). La durata del ricovero è risultata di giorni $8,1 \pm 7,4$ (NV), $11,2 \pm 10,4$ (PND) e $18,5 \pm 19,4$ PAG e la mortalità rispettivamente del 3,4% (NV), 3,1 (PND) e 10,6 (PAG).

Conclusioni. Dati hanno confermato l'elevata frequenza dell'iperglicemia nei pazienti ricoverati (17%) e come l'iperglicemia sia un importante fattore prognostico negativo (esito, durata e costi). La presenza di ricoveri senza glicemie registrate con contemporanea presenza del codice ICD-IX nella diagnosi, soprattutto in reparti di medicina, potrebbe essere dovuta all'esecuzione al letto del malato di questo esame in particolare in soggetti con diagnosi nota di diabete. È possibile che un più attento controllo glicemico "in ospedale" possa determinare una riduzione della morbilità, della mortalità e dei costi.

Wound bed preparation - Nuovo concetto del TIME-H

Ligresti C, Bo F

CRP Chirurgia Plastica, ASL 19 Asti

Obiettivo. Negli ultimi anni si sono registrati considerevoli progressi nella cura delle ulcere croniche grazie a nuove modalità di terapia: la *Wound bed preparation* è una moderna impostazione di cura delle ulcere cutanee che definisce un percorso terapeutico prendendo in considerazione la presenza dell'essudato, dell'infezione e la loro eliminazione al fine di rimuovere le barriere alla guarigione. Al fine di una corretta interpretazione e applicazione del concetto di *Wound Bed Preparation* è stato introdotto da Falanga l'acronimo "TIME". Questo protocollo però non è in grado di valutare l'andamento nel tempo del processo di riparazione e di conseguenza non rende possibile una terapia ideale per ogni specifico paziente.

Metodi. Il TIME di Falanga modificato nel TIME-H prende invece in considerazione anche l'ipotetico tempo di guarigione "H" (*healing*) assegnando un punteggio (*score*) che consente di collegare la gravità della lesione e la possibile concomitanza di patologie mediche correlate alle misure terapeutiche da instaurare indirizzando il clinico verso un approccio pratico e sistematico al loro trattamento al fine di evitare la confusione oggi esistente tra le varie possibilità terapeutiche a disposizione e la loro applicazione differenziata sui diversi tipi di patologia.

Risultati. Questo schema permette di utilizzare le linee terapeutiche più idonee per ottenere una sensibile riduzione del tempo medio di guarigione.

N. totale di pazienti in cura: 82.

Pazienti trattati con metodiche e/o protocolli tradizionali: 46. Tempo di guarigione: 60-300 giorni.

Pazienti trattati con schema TIME-H: 36. Tempo di guarigione: 15-90 giorni.

Conclusioni. La formulazione di un nuovo protocollo, il TIME-H, che prende in considerazione il trattamento delle ferite croniche attraverso una valutazione critica del piano di cura, senza dimenticare il paziente e le sue condizioni generali, rappresenta un approccio metodologicamente più razionale e preciso che può permetterci di determinare una prognosi e quindi una più corretta scelta terapeutica nella gestione delle ferite difficili.

Incidenza e fattori predittivi di QTc lungo nel diabete mellito di tipo 1: lo studio EurodiabLolli V¹, Giunti S¹, Bruno G¹, Lillaz E¹, Gruden G¹, Chaturvedi N², Fuller J³, Veglio M⁴, Cavallo-Perin P¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Torino; ²International Centre for Circulatory Health and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; ³Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK; ⁴Ospedale Evangelico Valdese, Torino e il gruppo di ricerca Eurodiab

Introduzione. Il prolungamento dell'intervallo QTc è predittivo di mortalità cardiovascolare nei diabetici di tipo 1. Scopo del nostro studio è stato quello di stimare l'incidenza e i fattori predittivi di QTc lungo nell'ampia coorte reclutata nell'ambito dell'"Eurodiab IDDM Perspective Complications Study".

Metodi. Millequattrocentoquindici soggetti, con valori normali di QTc alla valutazione basale, sono stati rivalutati dopo un follow-up medio di 7 anni. Tutte le misurazioni sono state centralizzate. Valori di QTc > 0,44 s sono definiti patologici.

Risultati. L'incidenza di QTc > 0,44 s era pari a 18,7% e due volte superiore nelle donne rispetto agli uomini (24,5% vs 13,9%, p < 0,0001). I soggetti con QTc > 0,44 s presentavano

valori medi più elevati di età (p = 0,005), pressione arteriosa sistolica (p = 0,008) e colesterolo HDL (p = 0,005) rispetto ai casi non incidenti. Inoltre, valori di QTc > 0,44 s risultavano associati a inattività fisica (p = 0,02), ipertensione arteriosa (p = 0,0001), neuropatia periferica (p = 0,004) e insulino-resistenza (p = 0,04). L'analisi di regressione logistica confermava l'associazione, indipendente dall'età, dell'incidenza di QTc lungo con sesso (femmine vs maschi: OR = 2,17, IC 95% 1,62-2,91); compenso glicemico (HbA_{1c} > 7,7% vs < 5,4%: OR = 1,64, 1,09-2,45); pressione sistolica (≥130 mmHg vs < 109 mmHg: OR = 1,77, CI 1,16-2,71); BMI e attività fisica. Il rischio più elevato si ha per valori di BMI < 21,5 kg/m² mentre valori pari a 21,5-23,2 kg/m² risultano protettivi, con una riduzione del rischio del 40%. Lo svolgimento regolare di un'attività fisica moderata comporta una riduzione del 50% dell'incidenza di QT lungo rispetto all'attività sedentaria. Queste associazioni sono presenti indipendentemente dalla presenza di neuropatia nella valutazione basale o al follow-up.

Conclusioni. Oltre a sesso ed età, sono risultati predittori di QT lungo fattori modificabili quali HbA_{1c} e pressione arteriosa. Valori di BMI compresi tra 21,5 e 23,2 kg/m² così come un'attività fisica regolare risultano essere protettivi. Questi dati sono di rilevanza clinica perché suggeriscono come il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel diabete tipo 1 consenta di ridurre l'incidenza di QT lungo e, potenzialmente, anche della mortalità.

Effetto dell'insulto emodinamico sull'espressione e attivazione della chinasi Janus 2 nelle cellule glomerulari

Lorenzati B, Ianni Palarchio A, Giunti S, Gruden G, Cavallo Perin P

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Introduzione. L'insulto emodinamico svolge un ruolo chiave nella patogenesi della nefropatia diabetica. Gli elevati livelli di pressione intracapillare inducono infatti, a livello glomerulare, uno stress ossidativo ed emodinamico responsabile dell'espressione e dell'attivazione di citochine e di vie di segnale con effetto deleterio sulle cellule del glomerulo. La *Janus kinase* (JAK) è una importante proteina intracellulare di segnale espressa a livello renale, ma il suo ruolo nella nefropatia diabetica è scarsamente noto.

Scopo. Valutare *in vitro* nelle cellule epiteliali glomerulari (GEC) e cellule mesangiali (MC) l'effetto dello stretch, che simula *in vitro* l'insulto emodinamico, e dell'angiotensina II (Ang II) sull'espressione e lo stato di attivazione della JAK-2.

Materiale e metodi. MC e GEC sono state seminate in uguale numero in piastre di coltura dal fondo flessibile coperto con collagene di tipo I (Flex I, Flexcell Corp) e in piastre di controllo non deformabili (Flex II), rese quiescenti e, quindi, esposte a stretch meccanico (stiramento 10%; frequenza 60/minuto) per tempi brevi (0', 5', 10', 30', 60') e prolungati (12, 24, 72 ore). Al fine di verificare il potenziale ruolo dell'Ang II come mediatore degli effetti dello stretch abbiamo, inoltre, studiato l'effetto di una breve esposizione delle GEC ad Ang II (0', 15', 30', 60') sullo stato di fosforilazione della JAK-2. Al termine degli esperimenti le proteine totali sono state estratte e l'espressione della JAK-2 totale (JAK2) e fosforilata (JAK2-P) analizzata mediante immunoblotting.

Risultati. Nelle MC lo stretch per tempi brevi non induce né l'espressione, né la fosforilazione di JAK-2 (1 ± 0, 0,99 ± 0,42, 1,17 ± 0,32, 0,78 ± 0,51, 1,02 ± 0,28, 1,16 ± 0,55 p = ns) e analoghi risultati sono stati ottenuti esponendo le GEC a stretch per tempi brevi (1 ± 0, 0,79 ± 0,02, 0,81 ± 0,05, 0,78 ± 0,03, 1,16 ± 0,15 n = 2, p = ns). Peraltro, nelle GEC lo stretch induce la fosforilazione di JAK-2 a 12 e 24 ore con un ritorno al basale dopo 72 ore (controllo: 1 ± 0; stretch: 1,63 ±

0,06, $p = 0,049$). L'esposizione delle GEC ad Ang II per 30 minuti induce un significativo aumento della forma fosforilata/attiva della JAK2-P ($0' 1 \pm 0$; $15' 1,62 \pm 0,05$; $30' 2,02 \pm 0,22$; $60' 1,21 \pm 0,24$ $n = 2$, 30 minuti vs 0 minuti $p = 0,04$), senza variazioni della JAK-2 totale.

Conclusioni. Lo stretch meccanico e l'Ang II inducono la fosforilazione di JAK-2 nelle GEC. È possibile ipotizzare che l'effetto tardivo dello stretch sia indiretto e mediato dall'angiotensina II.

Un saggio T linfocitario per la stadiazione immunologica del diabete mellito tipo 1

Mallone R¹, Martinuzzi E¹, Novelli G², Bruno G², Chatenoud L¹, van Ender P¹, Pagano G², Cavallo-Perin P²

Gruppo Piemontese di Studio per l'Epidemiologia del Diabete; ¹INSERM U580 e Faculté de Médecine René Descartes, Parigi, Francia; ²Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Introduzione. Il diabete mellito tipo 1 (DM1) è una malattia autoimmune causata da una distruzione delle isole pancreatiche da parte di linfociti T – soprattutto CD8+ – autoreattivi. La misurazione dell'attivazione di tali linfociti – piuttosto che degli autoanticorpi attualmente in uso nella pratica clinica – potrebbe dunque fornire accurati indici sullo “stadio immunologico” della malattia, aprendo nuove possibilità di diagnosi precoce (autoimmunità iniziale con distruzione ancora limitata delle isole). Per identificare e misurare i linfociti T autoreattivi, occorre: 1) definire i loro bersagli molecolari, detti epitopi; 2) definire i tipi (“restrizioni”) HLA rilevanti, in quanto ciascun HLA porta al riconoscimento di epitopi differenti; 3) elaborare un saggio di laboratorio capace di identificare e quantificare tali linfociti.

Metodi. Ci siamo focalizzati sulla restrizione HLA-A2, la più frequente tra gli individui caucasici. Utilizzando tecniche di biochimica e di immunizzazione a DNA su topi HLA-A2-transgenici, abbiamo identificato diversi epitopi derivati dai principali antigeni proteici delle isole: preproinsulina, GAD, IA-2 e IGRP. Abbiamo successivamente elaborato un saggio battezzato ISL8Spot (Islet-specific CD8+ T cell ELISpot). Con questa tecnica, i linfociti del sangue vengono messi a contatto con differenti epitopi in piastre di cultura ricoperte di un anticorpo anti-interferon-gamma (IFN- γ). Se i linfociti reattivi contro le isole sono presenti, essi riconoscono gli epitopi presentati, divengono attivati e secernono IFN- γ . Tale IFN- γ viene catturato *in situ* dall'anticorpo di cui è ricoperta la piastra, per essere poi rivelato con una reazione colorimetrica sotto forma di punti (spot). Ogni spot corrisponde a un linfocita T autoreattivo; il conteggio degli spot offre dunque il numero di linfociti autoreattivi presenti nel sangue.

Risultati. L'ISL8Spot ha reso possibile l'identificazione e la quantificazione dei linfociti T autoreattivi presenti in soggetti adulti DM1 di nuova diagnosi ($n = 22$), sani ($n = 22$) e DM2 ($n = 5$). Tali linfociti sono risultati presenti nella grande maggioranza dei pazienti DM1 e assenti nei controlli sani. Una risposta positiva al saggio ISL8Spot separa gli individui diabetici da quelli sani con un'alta sensibilità (86%) e specificità (91%). Inoltre, la sensibilità raggiunge il 100% combinando il saggio ISL8Spot con i dosaggi anticorpali.

Conclusioni. In questo studio pilota, l'ISL8Spot ha mostrato la sua utilità per l'inquadramento diagnostico dei pazienti adulti come diabetici tipo 1. La sua applicazione per una diagnostica precoce, seguita da una terapia immunologica (anticorpi anti-CD3 attualmente in sperimentazione) potrebbe aprire nuovi orizzonti per la predizione e prevenzione del DM1.

La somministrazione di arginina e acetilcisteina riduce la pressione arteriosa in soggetti diabetici ipertesi

Masha A¹, Ramella Gigliardi V¹, Brocato L¹, Massimetti E¹, Settanni F¹, Iannone A², Bergamini S², Manzato E³, Martina V¹

¹Dip. di Medicina Interna, Università di Torino; ²Dip. di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia; ³Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

Introduzione. La produzione di ossido-nitrico (NO) dipende dalla disponibilità di arginina (ARG) ed è potenziata dai tioli. Nel DM vi è una ridotta produzione di NO dovuta ai bassi valori di ARG e glutatione (GSH). Inoltre nei pazienti con DM2 la somministrazione di GSH aumenta la sintesi di NO e nei pazienti con ipertensione arteriosa l'ARG migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente.

Scopo dello studio. Valutare l'effetto della somministrazione prolungata per os di ARG e n-acetilcisteina (NAC), precursore del GSH, sulla pressione arteriosa e altri parametri in pazienti ipertesi con DM2.

Soggetti e metodi. Ventiquattro soggetti maschi ipertesi affetti da DM2 hanno assunto per os ARG (1200 mg/die) e NAC (1200 mg/die) o placebo, in doppio cieco randomizzato, per 6 mesi. Sono stati eseguiti controlli basali e dopo 6 mesi di: ABPM, spessore medio intinale dell'arteria brachiale, glicemia, HbA_{1c}, lipidi, GSH, nitriti e nitrati, ARG, ADMA, SDMA, nitrotirosina, hs PCR, PAI-1, ICAM e VCAM, IL6, TNF α e omocisteina.

Risultati. Dopo 6 mesi di trattamento, diminuirono: PA media delle 24 ore, sia sistolica ($143,3 \pm 4,0$ vs $151,5 \pm 3,5$ mmHg, $p < 0,05$), sia diastolica ($84,4 \pm 2,0$ vs $88,2 \pm 0,7$ mmHg, $p < 0,05$), colesterolo totale ($p < 0,01$), colesterolo LDL ($p < 0,005$), LDL ossidate ($p < 0,05$), hsPCR ($p < 0,05$), ICAM ($p < 0,05$), VCAM ($p < 0,01$), nitrotirosina ($p < 0,01$), fibrinogeno ($p < 0,01$), PAI-1 ($p < 0,05$) e lo spessore medio-intinale ($p < 0,05$). I nitriti e nitrati ($p < 0,05$) e le HDL ($p < 0,05$) aumentarono. Gli altri parametri rimasero invariati.

Conclusioni. Nei soggetti diabetici tipo 2 ipertesi, la somministrazione di ARG e NAC è in grado di diminuire la PA (sistolica e diastolica), di aumentare la produzione di NO, di migliorare lo stato ossido-riduttivo e di diminuire l'attivazione endoteliale e le proteine della fase acuta. Questi risultati suggeriscono un possibile impiego di ARG e NAC nella prevenzione e terapia delle complicanze vascolari del DM.

Effetti di un programma di esercizio strutturato nel diabete tipo 2

Massarini M, Romano L

Vitalia Salute

L'efficacia dell'esercizio aerobico in pazienti con diabete tipo 2 è già ampiamente dimostrata da studi osservazionali e trial clinici randomizzati della durata di 8-12 settimane.

Il presente lavoro si propone di valutare le variazioni di glicemia successive a ciascuna sessione di esercizio fisico in cui il volume di lavoro è stato assegnato individualmente in base ai valori misurati di massimo consumo di O₂ di forza massima.

Un gruppo di 14 soggetti con diabete di tipo 2: età media 60 (DS $\pm 9,13$), peso medio 80,7 (DS $\pm 14,46$) è stato sottoposto a un programma di esercizio strutturato, supervisionato e controllato. Ciascuna seduta di esercizio era costituita da una parte di allenamento aerobico (AA) su cicloergometro e nastro trasportatore e da una parte di allenamento contro resistenza (AR).

L'AA era costituito da esercizio aerobico al 70% della potenza aerobica massima ($28 \pm 3,3$ ml O₂/kg/min), la durata era calco-

lata per produrre un dispendio calorico di 3 kcal/kg di peso corporeo al fine di normalizzare il volume di lavoro in tutti i partecipanti. L'AR consisteva in 4 esercizi di forza (spinta arti superiori, trazione arti superiori, estensione arti inferiori, flessione del tronco) ogni esercizio era costituito da 3 serie di 8-10 ripetizioni al 70% della forza massima (1 RM).

Ogni soggetto è stato sottoposto a una prova di valutazione funzionale per individuare correttamente le percentuali di carico da assegnare. La misurazione della massima capacità aerobica è stata misurata attraverso il protocollo di Balke (5,3 km/h e incrementi della pendenza dell'1% ogni 60 s) o con protocollo modificato a 4,3 km/h per i soggetti con ridotta capacità funzionale. Le prove sono state protratte fino a esaurimento muscolare e al raggiungimento del plateau di frequenza cardiaca e consumo di ossigeno. Durante il test sono stati raccolti i valori di consumo di O₂, produzione di CO₂, ventilazione, FC, R, volume corrente. La forza massima è stata misurata attraverso il test delle massime ripetute a esaurimento.

Si è riscontrata una diminuzione della glicemia nel post-esercizio pari a 32 mg/dl nel primo mese e di 29 mg/dl dopo un anno di allenamento bisettimanale.

La durata dell'esercizio è stata tra i 48 e i 55 min in funzione della capacità aerobica di ciascun soggetto.

Prima di ogni seduta sono stati rilevati i valori di glicemia pre che erano pari a un valore medio di 165 mg/dl. L'esercizio era permesso per valori compresi tra 80 e 300 mg/dl (se in assenza di chetonuria).

In generale, il programma di allenamento è stato ben accettato da tutti i soggetti. Nessuno ha lamentato problematiche di carattere osteomuscolare. L'intensità dell'esercizio aerobico è risultata effettivamente adeguata alla capacità individuale.

Filtrato glomerulare e mortalità cardiovascolare nel diabete di tipo 2: il Casale Monferrato study

Melis D¹, Bruno G¹, Barbero G², Perotto M¹, Runzo C¹, Novelli G¹, Soddu A¹, Piano S¹, Segre O¹, Pagano G¹, Cavallo Perin P¹

¹Dip. Medicina Interna, Università di Torino; ²Ospedale S. Spirito, Casale Monferrato

Introduzione. Studi recenti hanno mostrato come la riduzione anche modesta del filtrato renale (GFR) si associ ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare e rappresenti un fattore di rischio indipendente. Non è tuttavia noto se il GFR stimato (eGFR) sia in grado di fornire informazioni aggiuntive nei pazienti diabetici, in particolare se il ruolo predittivo sia indipendente da quello dell'albuminuria.

Metodi. La base dello studio è la coorte di popolazione di 1565 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, residenti a Casale Monferrato, sottoposti nel 1991-92 ad accertamenti centralizzati. 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: 1) la prevalenza della riduzione del GFR (stimata secondo la formula del *Modification of Diet in Renal Disease Study Group*) e la sua associazione con l'albuminuria e i fattori di rischio tradizionali (studio trasversale); 2) il ruolo predittivo indipendente di eGFR su morbilità e mortalità cardiovascolare in un follow-up di 11 anni (studio longitudinale).

Risultati. La riduzione del eGFR è associata ai fattori di rischio cardiovascolari (età, sesso, lipidi, pressione arteriosa, fibrinogeno e AER, CHD). Nell'analisi univariata di mortalità, risulta un trend lineare di aumento di mortalità sia generale sia cardiovascolare al diminuire del filtrato glomerulare. Il risultato, tuttavia, è largamente dovuto all'effetto dell'età e del sesso. L'analisi multivariata di Cox evidenzia infatti un andamento a J dell'HR sia per

mortalità generale sia per mortalità cardiovascolare. Nell'analisi multivariata è evidente un'interazione significativa tra AER e eGFR ($p = 0,023$). Tuttavia l'analisi stratificata per categoria di AER, inserendo nel modello di Cox anche sesso ed età, che rappresentano i confondenti più forti, non si evidenziava nei normoalbuminurici un'associazione tra mortalità ed eGFR; nei microalbuminurici, l'aumento del rischio di mortalità era evidente solo nella categoria di eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², nei macroalbuminurici per valori di eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Conclusioni. Il predittore più importante di mortalità generale e cardiovascolare nel diabete tipo 2 è rappresentato dall'AER. Nei diabetici normoalbuminurici la stima del GFR non fornisce alcuna informazione aggiuntiva.

L'importanza delle ortesi e del controllo podologico periodico nella prevenzione delle ulcere diabetiche

Paradiso A, Napoleone A, Artino S, Puppio RA, Cominetti S, Bruno A

SC Diabetologia ASO San Giovanni Battista di Torino

Introduzione. I pazienti diabetici presentano un elevato rischio di ulcerazioni, evento direttamente correlato al rischio di amputazione. I soggetti che hanno già sofferto di ulcere sono da considerarsi ad altissimo rischio di recidive (PARR), mentre i pazienti con neuropatia periferica sono da considerarsi a rischio ulcerativo (PARU). L'uso continuativo di calzature idonee e il periodico controllo podologico è indispensabile per ridurre il rischio in questi pazienti.

Scopo del lavoro è stato verificare quanto l'adozione, nel nostro ambulatorio, di strategie preventive (linee guida internazionali) sia efficace nel ridurre le recidive nei pazienti PARR o la comparsa delle lesioni nei PARU.

Metodi. Centotredici pazienti neuropatici sono stati seguiti presso il nostro ambulatorio dedicato al piede per 2 anni: 33 PARR (ulcere neuropatiche guarite) e 80 PARU (neuropatici secondo il DNI ma non ulcerati). Sono stati esclusi tutti i pazienti con possibile danno vascolare. I PARR sono stati tutti dotati di calzature speciali (calzata extrafonda, suola rigida a dondolo) e plantari su calco a contatto totale, multistrato. Non è stata considerata etica la costituzione di un gruppo di pazienti PARR di controllo senza trattamento, tuttavia non tutti i PARR hanno mantenuto i controlli previsti o hanno indossato costantemente le calzature prescritte (10 non hanno seguito il trattamento e sono stati considerati come controllo dei PARR). Il gruppo di PARU è stato suddiviso in 2 sottogruppi: trattato e di controllo (47/33). Al gruppo trattato è stata prescritta una scarpa protettiva bassa con plantare per il riequilibrio delle pressioni plantari. Tutti i soggetti PARR e PARU sono stati invitati ai controlli podologici (1-3 mesi) e tutti hanno ricevuto la stessa formazione ed educazione sul rischio ulcerativo.

Risultati. Le percentuali di recidive ulcerative nei 2 anni sono risultate: PARR trattamento 34,7% (8/23), PARR controllo 70% (7/10), PARU trattamento 0% (0/47), PARU controllo 9% (3/33).

Conclusioni. L'uso continuativo per 2 anni di calzature idonee e i periodici controlli podologici (ogni 1-3 mesi) sono presidi indispensabili per ridurre nei soggetti diabetici neuropatici il rischio di recidive o la comparsa della prima lesione.

BMI e mortalità cardiovascolare nel diabete tipo 2: il Casale Monferrato study

Perotto M¹, Bruno G¹, Bargero G², Novelli G¹, Soddu A¹, Melis D¹, Piano S¹, Segre O¹, Pagano G¹, Cavallo-Perin P¹

¹Dip. Medicina Interna, Università di Torino; ²Ospedale S. 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 tipo 2. Mentre l'impatto dell'obesità sul rischio di diabete è ormai noto, l'impatto dell'obesità sulla sopravvivenza dei diabetici è meno definito.

Metodi. La base dello studio è la coorte di popolazione di 1565 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, residenti nella città di Casale Monferrato (93.477 abitanti), sottoposti nel 1991-92 ad accertamenti centralizzati. 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: 1) la prevalenza di sovrappeso e obesità nel diabete mellito tipo 2 e la sua associazione con i fattori di rischio cardiovascolare (studio trasversale); 2) il ruolo predittivo del sovrappeso e dell'obesità su morbilità e mortalità generale e cardiovascolare in un follow-up di 11 anni, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari (studio longitudinale).

Risultati. Mentre l'analisi trasversale dei dati ha evidenziato come l'obesità si associ ai fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione e dislipidemia, l'analisi longitudinale dei dati ha messo in evidenza come la sopravvivenza a 11 anni di follow-up della coorte non sia associata al sovrappeso, che anzi costituisce un fattore di protezione a lungo termine. Rispetto ai diabetici tipo 2 con BMI < 25 kg/m², i soggetti con sovrappeso od obesità presentano una riduzione superiore al 20% di mortalità cardiovascolare (BMI ≥ 25 vs < 25 kg/m²: OR = 0,70 (IC 95% 0,54-0,91) e generale (OR 0,79, 0,65-0,9) in 11 anni di follow-up. Altri noti fattori di rischio sono invece risultati predittivi di mortalità sia cardiovascolare sia generale: la presenza di micro-macroalbuminuria, il rapporto apoB/apoA1, valori elevati di fibrinogeno.

Conclusioni. Si può pertanto affermare che anche nella popolazione diabetica italiana l'obesità rappresenta un importante fattore di rischio di diabete e si associa alla presenza di altri fattori direttamente coinvolti nel rischio cardiovascolare. Nel diabetico conclamato tuttavia, l'obesità non rappresenta più un fattore di rischio indipendente di mortalità.

Nell'obesità centrale la riduzione ponderale ripristina la sensibilità piastrinica agli agenti antiaggreganti

Russo I¹, Traversa M², Bonomo K², De Salve A², Poy P², Doronzo G², Del Mese P², Mattiello L², Trovati M², Anfossi G²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; ²SCDU Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASO San Luigi Gonzaga di Orbassano, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

Introduzione. I soggetti affetti da obesità centrale presentano esaltata attivazione piastrinica, coinvolta nell'aumentato rischio aterogeno. Studi precedenti nel nostro laboratorio hanno documentato che le piastrine dei soggetti obesi presentano una ridotta sensibilità all'ossido nitrico (NO), alla prostaciclina e ai nucleotidi ciclici anti-aggreganti, cGMP e cAMP.

Scopo del lavoro è verificare se la riduzione ponderale ottenuta con dieta ipocalorica corregge la ridotta risposta agli agenti anti-aggreganti riscontrata nei soggetti obesi.

Metodi. Venti soggetti affetti da obesità centrale (circonferenza vita > 88 cm nella donna, > 102 cm nell'uomo) (M/F: 9/11, età: 39,6 ± 1,9 anni) normotesi e normo-tolleranti al glucosio sono stati sottoposti per sei mesi a dieta ipocalorica. All'inizio e al termine del trattamento sono stati valutati parametri antropometrici e metabolici, marcatori dell'infiammazione e della disfunzione endoteliale e la sensibilità agli effetti antiaggreganti del donatore di NO nitroprussiato di sodio (SNP) (5-100 μmol/L), dell'analogo della prostaciclina Iloprost (0,31-5 nmol/L) e degli analoghi

8-Br-cAMP (10-500 μmol/L) e 8-Br-cGMP (10-500 μmol/L), nonché parametri di attivazione piastrinica quali P-selectina e sCD-40 Ligand.

Risultati. Dieci soggetti (4M/6F) hanno ottenuto una riduzione ponderale > 10% (13,3 ± 1,44%): la circonferenza vita si è ridotta da 102,7 ± 4,4 a 92,8 ± 2,3 cm (p = 0,02); il BMI da 35,0 ± 1,6 a 30,3 ± 1 kg/m² (p = 0,02). In essi sono state riscontrate variazioni significative della pressione arteriosa diastolica, di parametri ormonali e metabolici, dell'indice HOMA-IR (da 7,7 ± 1,2 a 3,3 ± 0,4 p = 0,004), dei marcatori dell'infiammazione (hsPCR, IL-6), delle adipochine (leptina, adiponectina) e delle molecole di adesione (sICAM, sVCAM). La sensibilità piastrinica agli antiaggreganti è aumentata, come risulta dalla riduzione dell'IC-50 di SNP (da 23,5 ± 2,7 a 8,2 ± 0,5 μmol/L, p < 0,0001), di Iloprost (da 1,7 ± 0,24 a 0,73 ± 0,09 nmol/L, p < 0,0001), di 8-Br-cGMP (da 270 ± 20,5 a 92,9 ± 14,5 μmol/L, p < 0,0001), di 8-Br-cAMP (da 376,7 ± 26,91 a 215,5 ± 23,18 μmol/L, p < 0,0001). Il decremento ponderale ha ridotto i marcatori di attivazione piastrinica (sCD40L, da 5,94 ± 0,54 a 2,15 ± 0,49 ng/ml, p = 0,0001; P-selectina, da 808,6 ± 67,3 a 425,6 ± 63,7 ng/ml, p = 0,0001). L'incremento della sensibilità agli anti-aggreganti correla con l'HOMA-IR anche nell'analisi multivariata. Nei 10 soggetti che non hanno raggiunto l'obiettivo ponderale non si sono osservate modificazioni dei parametri considerati.

Conclusioni. Nell'obesità centrale, una riduzione > 10% del peso iniziale mediante dieta ipocalorica – oltre a migliorare parametri metabolici e ormonali, indici di flogosi e di disfunzione endoteliale e adipocitochine – ripristina la sensibilità agli agenti anti-aggreganti fisiologici NO e prostaciclina e ai loro effettori cGMP e cAMP e riduce gli indici di attivazione piastrinica P-selectina e sCD40L, inducendo a ipotizzare una riduzione del rischio aterotrombotico.

Percezione di malattia, immagine di sé nelle persone con diabete tipo 2. Risultati di una ricerca motivazionale e psicologica

Trento M¹, Faretra A², Passera P¹, Tomelini M¹, Borgo E¹, Basile M¹, Costanzo P³, Porta M¹

¹Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino; ²Psycholinguistic Research, Milano; ³Roche Diagnostics SpA, Milano

Introduzione. Nel 1996 presso il Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, è iniziata un'attività clinico-educativa (GroupCare, GC) basata sull'educazione dell'adulto, finalizzata a promuovere l'empowerment del paziente diabetico, migliorarne il compenso metabolico e la qualità di vita (Trento et al. DiabetesCare 2004; Trento et al. Diabetes & Metabolism 2006).

Scopo. L'équipe del laboratorio di Pedagogia Clinica e Roche Diagnostics hanno verificato la percezione di malattia, il vissuto e gli atteggiamenti di cura/prevenzione delle persone con TD2M seguiti mediante GC rispetto ai pazienti seguiti con visite individuali (VI) tradizionali.

Metodi. Sono stati arruolati 26 pazienti con TD2M seguiti mediante GC e VI, età 60,46 ± 5,24 vs 62,23 ± 4,46; durata nota di diabete rispettivamente di anni 15,77 ± 5,26 vs 15,31 ± 6,8; afferenti all'ambulatorio da circa 10 anni. L'HbA_{1c} era rispettivamente di 7,55 ± 0,69 vs 8,22 ± 0,68 (p < 0,02). La ricerca prevedeva un'indagine qualitativo-esplorativa con interviste in profondità, con doppia-analisi dei risultati, motivazionale-psicologica, della durata di 50/60 minuti, condotte da psicologi esperti in interviste a target delicati. Sono state studiate le aree relative al vissuto, emozioni, atteggiamenti e aspettative dei pazienti nei confronti della malattia.

Risultati. Sono stati intervistati 6 pazienti GC e 6 pazienti VI. Il pro-

filo socioeconomico medio-basso e la patologia appesantiscono il vissuto di malattia. I pazienti GC mostrano un quadro psico-emotivo stabile, i pazienti seguiti mediante VI mostrano quadri emotivi instabili e una mancanza di equilibrio psico-cognitivo. I pazienti GC si sentono inseriti in dinamiche di "fidelizzazione", per contro i pazienti non GC mostrano una maggiore idealizzazione per ambiti esterni o alternativi.

Conclusioni. Emerge una logica complessa di gestione e cura. I pazienti VI vivono l'ineluttabilità della malattia e sono rassegnati alla sua progressione, il programma GC sembra invertire la tendenza alla rassegnazione sviluppando energie emotive e competenze utili sul piano della cura del diabete.

Alterazioni del tono serotoninergico nei pazienti con diabete tipo 2 e loro modificazioni in corso di trattamento con Group Care

Trento M¹, Tibaldi P¹, Tomellini M¹, Borgo E¹, Passera P¹, Balbo M², Arvat E², Ghigo E², Cavallo F³, Porta M¹

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

Introduzione. Promuovere l'apprendimento nelle persone adulte affette da malattie croniche significa aprire nuove prospettive cognitive, percettive e affettive al fine di favorire l'acquisizione di un nuovo equilibrio. La Group Care (GC) ha permesso negli anni di stabilizzare il compenso nei pazienti con diabete tipo 2 e

migliorarne la qualità di vita e lo stato di soddisfazione personale. Tali differenze sono state osservate indipendentemente da età, sesso e BMI. È interessante sottolineare che l'intervento di GC ha modificato la capacità di gestire la malattia e che la maggior soddisfazione dei pazienti doveva essere ricercata in meccanismi psicologici e cognitivi profondi.

Scopo. È stato pertanto ipotizzato che modificazioni delle attività neuronali e/o dell'assetto neuroendocrino, possibilmente mediate dal sistema serotoninergico, possano concorrere al miglioramento glicometabolico e di qualità di vita osservato nei pazienti seguiti mediante GC.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 7 pazienti seguiti, per 10 anni, con GC e 6 seguiti mediante visite individuali e 10 soggetti sani. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a due infusioni, a distanza di una settimana l'una dall'altra e in ordine randomizzato: somministrazione acuta di soluzione salina ev in 120 minuti; somministrazione acuta di Citalopram (20 mg ev in 120 minuti). Ogni 15 min è stato prelevato un campione di sangue per il dosaggio di ACTH, cortisolo Libero, DHEA.

Risultati. Nei pazienti seguiti mediante GC e nei soggetti sani si osservava rispetto all'infusione di fisiologica una risposta significativa di ACTH (area sotto la curva $p = 0,056$ e $p = 0,026$, rispettivamente) e cortisolo ($p = 0,037$ e $p = 0,011$, rispettivamente). Entrambe le risposte erano assenti nei pazienti seguiti mediante approccio tradizionale individuale. Non si sono osservate risposte significative del DHEA.

Discussione. È possibile che il recupero di un tono serotoninergico simile a quello dei soggetti non diabetici giochi un ruolo nel meccanismo alla base dei risultati psico-cognitivi e clinici della GC.