

## Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

### XIV Congresso Interassociativo AMD-SID Sezione Lombardia

Bergamo, 24-25 ottobre 2008

Comitato Scientifico: V. Bertone, R. Trevisan

#### Prefazione

Quest'anno il convegno annuale regionale congiunto SID-AMD si svolge a Bergamo il 24-25 ottobre. Sia SID sia AMD Lombardia hanno sempre avuto come obiettivo primario quello di promuovere ogni sostegno e supporto attivo a iniziative di divulgazione scientifica e di dibattito sulle novità emergenti in campo diabetologico e di sostenere iniziative di ricerca clinica nel campo delle malattie del metabolismo.

Uno degli obiettivi nell'ambito dell'organizzazione del congresso è sempre stato quello di organizzare delle letture assegnandole a ricercatori italiani (non necessariamente lombardi) che hanno svolto o stanno ancora svolgendo la loro attività di ricerca all'estero. Anche quest'anno avremo la presenza di stimati ricercatori italiani che si sono distinti per la loro attività all'estero. In particolare il professor Doria, della Joslin Clinic di Boston, affronterà il tema importante della genetica del diabete di tipo 2. Grazie infatti alle nuove tecniche di biologia molecolare negli ultimi 3 anni sono stati per la prima volta identificati numerosi geni che contribuiscono all'insorgenza del diabete. Il prossimo futuro da questo punto di vista ci riserverà molte sorprese e le nuove scoperte sicuramente aiuteranno non solo a identificare precocemente i soggetti a rischio, ma anche a studiare nuove strategie per il trattamento ottimale della malattia diabetica.

Il professor Gnudi invece, del Guy's Hospital di Londra, ci aggiornerà in tema di nefropatia diabetica. Questa complicanza gioca un ruolo centrale nell'aumentare il rischio cardiovascolare del diabetico e nuove terapie saranno presto a disposizione per ridurre la comparsa di danno renale.

Il congresso affronterà altri argomenti importanti. In particolare sarà discusso il ruolo della chirurgia bariatrica nel trattamento del diabete di tipo 2 e il ruolo delle nuove tecnologie emergenti nel trattamento del diabete di tipo 1. Ci saranno aggiornamenti sia sulle nuove tecniche di monitoraggio della glicemia in continuo sia sugli algoritmi che potranno aiutare la costruzione di un vero "pancreas artificiale".

Una sessione di lavoro di gruppo tratterà del ruolo essenziale della modifica degli stili di vita nel trattamento del diabete.

Infine si parlerà di epatosteatosi, un'alterazione del metabolismo e della morfologia del fegato, che sta assumendo un ruolo sempre più importante nella patogenesi del diabete di tipo 2.

Anche quest'anno un alto livello scientifico offre ai colleghi diabetologi lombardi l'opportunità di un aggiornamento importante per il miglioramento continuo della pratica clinica quotidiana.

Roberto Trevisan, Vittorio Bertone

#### Relazioni

##### Holter glicemico: quale uso clinico?

Bonomo M

I sistemi di monitoraggio continuo del glucosio utilizzano biosensori, dispositivi analitici dotati di un sistema di rilevazione, associato a un sistema di trasduzione di segnali, che consente di tradurre variazioni indotte da reazioni chimiche o modificazioni fisiologiche in segnali elettronici digitali, di intensità proporzionata all'analisi in esame. Si distinguono sensori totalmente impiantabili, non invasivi o minimamente invasivi. In questi ultimi, più utilizzati, il contatto fra liquido da esaminare (sangue o liquido interstiziale) e sensore si può ottenere o inserendo direttamente il sensore sotto cute o estraendo il liquido con metodiche diverse. Una delle principali criticità è la determinazione a livello del liquido interstiziale. I problemi consistono nell'equilibrio fra concentrazioni di glucosio nel sangue e nell'interstizio, e nella perdita di segnale dopo contatto prolungato con i liquidi organici, per motivi di biocompatibilità. Le utilizzazioni cliniche di questi strumenti possono essere retrospettive o in "tempo reale". Nel primo caso si ottengono indicazioni di tipo "qualitativo" o "quantitativo". La valutazione *real*

*time* è invece finalizzata ad adattamenti estemporanei della terapia da parte del paziente e alla impostazione di segnali di allarme.

##### La nuova era della genetica del diabete di tipo 2

Doria A

Il diabete di tipo 2 è una malattia geneticamente eterogenea che include alcune forme monogeniche relativamente rare e una o più forme comuni causate da complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali. In passato, studi di geni candidati, studi di *linkage* in famiglie e studi di espressione genica hanno permesso l'identificazione di alcuni geni predisponenti al diabete di tipo 2. Tuttavia, la base genetica di questa malattia rimane largamente sconosciuta. Durante lo scorso anno, lo sviluppo di metodologie capaci di estendere gli studi di associazione genica all'intero genoma ha determinato un prodigioso balzo in avanti in questo campo, portando all'identificazione di almeno dieci nuovi geni per il diabete di tipo 2. Questa presentazione ricostruisce gli avvenimenti che hanno portato a queste nuove scoperte e discute l'impatto di questi nuovi geni sul rischio di diabete, il loro potenziale meccanismo d'azione e i limiti di questi studi nel definire il ruolo della genetica in questa importante malattia.

1. Quale approccio metodologico ha permesso la scoperta di nuovi geni per il diabete di tipo 2 durante lo scorso anno?
  - Studi di associazione di geni candidati.
  - Studi dell'espressione genica mediante *microarray*.
  - Studi di associazione estesi all'intero genoma (*genome-wide association, GWA, studies*).
  - Sequenziamento del genoma.
2. Quale dei seguenti geni ha l'effetto più forte sulla predisposizione al diabete di tipo 2?
  - PPAR gamma.
  - TCF7L2.
  - Insulin.
  - KCNJ11.

### Stato dell'arte sulla nefropatia diabetica

Gnudi L

Diabetic kidney disease is the major cause of end stage renal failure (ESRD) in the western world and a dramatic increase is expected in the next few years. Metabolic and haemodynamic perturbations and their interactions have been proposed as the major contributors to development and progression of diabetic nephropathy. Recently new molecular mechanisms of cross talk between different glomerular cells have been identified and new potential target for treatment proposed. Intensive treatment aimed at achieving optimal glycaemic and blood pressure control is mandatory.

### CSII e ricerca clinica: l'esperienza in Lombardia

Lepore G, Girelli A

La somministrazione sottocutanea continua di insulina con microinfusore (CSII) nel trattamento del diabete tipo 1 si è sempre maggiormente diffusa in Italia nel corso degli ultimi anni. Rispetto al trattamento multi-iniettivo con insuline umane la terapia con microinfusore si è dimostrata in grado di migliorare il grado di compenso glicemico, di ridurre la frequenza degli episodi ipoglicemici severi e di migliorare la qualità della vita. Nonostante dopo l'introduzione nella pratica clinica degli analoghi insulinici si siano attenuate le differenze tra la terapia con CSII e la terapia multi-iniettiva, la CSII rimane il gold standard del trattamento insulinico per la sua capacità di modificare rapidamente l'insulinizzazione basale. Tale flessibilità si traduce in una significativa riduzione della variabilità glicemica. È attualmente oggetto di acceso dibattito l'ipotesi che la ridotta variabilità glicemica possa ridurre l'insorgenza delle complicanze microangiopatiche del diabete tipo 1, indipendentemente dai livelli di emoglobina glicata, come alcuni dati della letteratura sembrano suggerire.

### Chirurgia bariatrica e diabete

Micheletto G<sup>1</sup>, Panizzo V<sup>1</sup>, Zanoni A<sup>1</sup>, Danelli PG<sup>1</sup>, Pontiroli AE<sup>2</sup>

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Cattedra di Chirurgia Generale, UOC di Chirurgia Generale, Istituto Clinico Sant'Ambrogio, Milano;  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Divisione di Medicina, Ospedale San Paolo, Milano

L'obesità e il diabete sono stati definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità epidemie del XXI secolo. I dati statistici dimostrano che il 60-90% dei soggetti affetti da diabete mellito

di tipo 2 è o è stato obeso. Il termine *diabesity* illustra bene il rapporto di causalità tra l'eccesso di peso e l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2.

Numerosi studi hanno chiaramente dimostrato come un aumento del tessuto adiposo, particolarmente di quello viscerale, sia direttamente correlato all'insulino-resistenza. Quando l'insulino-resistenza non è più compensata dall'aumento di produzione di insulina, compare l'iperglicemia: tale fenomeno presenta un'evoluzione più o meno rapida in rapporto alle capacità funzionali del pancreas geneticamente determinate.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della chirurgia bariatrica nel curare il diabete di tipo 2 nei pazienti affetti da obesità grave. In un nostro studio abbiamo dimostrato che l'intervento di bendaggio gastrico regolabile è in grado di prevenire l'insorgenza del diabete e di determinarne la guarigione. Lo Swedish Obesity Study (SOS) ha evidenziato che l'incidenza del diabete è ridotta del 70% nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico bariatrico.

La chirurgia dell'obesità può essere considerata chirurgia "metabolica" in quanto è in grado di determinare un miglioramento o la risoluzione delle gravi complicanze metaboliche correlate all'obesità.

Allorquando le convenzionali terapie medico-dietetiche-comportamentali per ottenere un calo ponderale non ottengono un risultato soddisfacente, la chirurgia si dimostra l'unico trattamento valido a lungo termine.

Il meccanismo d'azione della chirurgia bariatrica nella cura del diabete non è rappresentato solamente dal calo ponderale di cui a tutti è noto l'effetto benefico sul metabolismo glucidico, ma interessa in modo particolare l'asse entero-insulare. L'esclusione duodenale o di altri tratti dell'intestino tenue è in grado di determinare una diminuzione del GIP e al contrario un aumento dei livelli plasmatici di GLP-1, il che comporta un miglioramento della sensibilità delle  $\beta$ -cellule pancreatiche. Inoltre, il diminuito riassorbimento dei grassi negli interventi chirurgici di diversione bilio-pancreatica (DBP) e di bypass intestinale comporta una deplezione lipidica della cellula muscolare che ritorna quindi a utilizzare il glucosio come fonte energetica primaria.

Gli interventi chirurgici bariatrici restrittivi quali il bendaggio gastrico regolabile, malassorbitivi quali la DBP e il bypass bilio-intestinale e di tipo misto (bypass gastrico) risultano pertanto in grado di determinare la risoluzione del diabete mediante il calo ponderale, il malassorbimento lipidico e le modificazioni dell'asse entero-insulare.

### Il parere del diabetologo

Tiengo A

Nel diabete tipo 2 l'obesità rappresenta un fattore predisponente e patogeneticamente decisivo per lo sviluppo dell'insulino-resistenza e della conseguente alterazione del metabolismo del glucosio. È possibile prevenire il diabete nel 60% dei soggetti con prediabete e sovrappeso riducendo il peso corporeo e aumentando l'attività fisica.

Durante la storia naturale del diabete tipo 2 la normalizzazione del peso corporeo rappresenta un obiettivo primario per il diabetologo, prima di qualsiasi approccio terapeutico. L'attuale trattamento farmacologico del diabete con insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazonici), incretino-mimetici, secretagoghi ed eventualmente con insulina permette nella maggioranza dei casi il raggiungimento del compenso metabolico.

Il ricorso alla terapia bariatrica peraltro va presa in considerazione soltanto nell'obesità grave con complicanze multiorgano.

## Riassunti

### “igeaSAT”: valutazione iniziale di un progetto pilota di telemedicina per pazienti diabetici

Berzi D<sup>1</sup>, Cremonesi B<sup>1</sup>, Cornelli S<sup>2</sup>, Mauri M<sup>2</sup>, Marella L<sup>3</sup>, Fellin A<sup>3</sup>, Borghi G<sup>4</sup>, Tridico C<sup>4</sup>, Colitta L<sup>5</sup>, Cianflone D<sup>4</sup>, Bossi AC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Malattie Metaboliche e Diabetologia, <sup>2</sup>Sistemi Informativi, AO Treviglio-Caravaggio (BG); <sup>3</sup>ASL Bergamo; <sup>4</sup>CEFRIEL, Regione Lombardia; <sup>5</sup>TELBIO Italia SpA; Ist. Scient. S. Raffaele Milano

**Introduzione.** La telemedicina può favorire il decentramento territoriale delle competenze specialistiche previsto dalla Legge 833/78 istituita dal SSN. Il progetto “igeaSAT”, servizio di telemedicina residenziale basato sulla TV interattiva via satellite, prevede la partecipazione di: Istituto Scientifico San Raffaele Milano, MMG dell’Isola d’Elba, ASL Bergamo e AO di Treviglio-Caravaggio (BG). I pazienti reclutati sono stati dotati di apparati di telecomunicazione (Set Top Box da collegare al televisore + telecomando; videocamera miniaturizzata e microfoni; router Wi-Fi, connessione ADSL terrestre o satellitare per zone non raggiunte dall’ADSL) e sensori per la misurazione di parametri vitali in grado di trasmettere direttamente e automaticamente i dati rilevati.

**Pazienti e metodi.** Sono stati arruolati 35 diabetici residenti nel territorio dell’ASL di Bergamo, afferenti all’UO Malattie Metaboliche Diabetologia dell’Ospedale di Treviglio-Caravaggio (BG): 22 con DM tipo 1; 4 con DM tipo 2 senza complicanze; 9 con complicanze croniche. 19 hanno completato lo studio pilota di 6 mesi (12 DM tipo 1; 3 DM tipo 2 senza complicanze; 4 DM tipo 2 con complicanze croniche). I parametri valutati a domicilio sono stati monitorati da uno specialista diabetologo mediante connessione al sito web dedicato ETWeb previa login con password personalizzata.

**Risultati.** Si rileva HbA<sub>1c</sub> iniziale  $7,9 \pm 1,25$ ; finale  $7,7 \pm 1,38$ ; PA sistolica (PAS) iniziale  $127 \pm 13,8$  mmHg; finale  $121 \pm 16,0$  mmHg; PA diastolica (PAD) iniziale  $71 \pm 9,2$  mmHg; finale  $70 \pm 9,5$  mmHg; peso corporeo iniziale  $79,0 \pm 13,9$  kg; finale  $77,4 \pm 14,6$  kg. Il questionario sulla qualità di vita (EQ-5D) esprime soddisfazione e gradimento dell’esperienza di telemedicina.

**Conclusioni.** I pazienti hanno dimostrato buona adesione al protocollo proposto, con tendenza al miglioramento dei parametri clinico/metabolici e valutazione positiva della qualità di vita raggiunta. Peraltro, la brevità del periodo di osservazione e il disegno di “studio pilota” non consentono valutazioni statistiche definitive, per cui è auspicabile una estensione del progetto stesso. Appare di cruciale importanza un’adeguata selezione iniziale della tipologia dei pazienti a cui proporre l’utilizzo di tali devices tecnologici, per giungere a ottenere un favorevole rapporto costo-beneficio.

### Percorso assistenziale integrato per il diabete mellito: analisi dei dati

Cerra C<sup>1</sup>, Concaro S<sup>1,2</sup>, Fratino P<sup>3</sup>, Sacchi L<sup>2</sup>, Bellazzi R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento PAC, ASL di Pavia; <sup>2</sup>Laboratorio di Informatica Biomedica, Università di Pavia; <sup>3</sup>Università di Pavia

**Premessa.** Il percorso assistenziale per il diabete mellito messo in atto da parte dell’ASL di Pavia, avvalendosi della collaborazione diretta di medici di medicina generale (MMG), ha favorito la raccolta di una serie di misure medico-cliniche relative a un campione di pazienti diabetici.

**Obiettivo.** Estrarre inferenze sulla situazione medico-clinica della popolazione diabetica e valutare l’appropriatezza del percorso assistenziale.

**Materiale e metodi.** Nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2007 e il 31 gennaio 2008 sono stati raccolti dati relativi a 1020 pazienti diabetici in cura presso MMG, per un totale di 2495 controlli. Le variabili selezionate per lo studio coinvolgono sia misure direttamente legate alla patologia diabetica (es. glicemia, emoglobina glicata...) sia misure notoriamente correlate a essa (BMI, colesterolo, pressione...).

Un primo approccio di analisi basato su metodi statistici permette di valutare il grado di correlazione tra coppie di variabili continue (es. correlazione lineare tra BMI, colesterolo) e valutare significative differenze nella distribuzione di alcune variabili in sottogruppi del campione di pazienti (es. pressione sistolica [fumatori] > pressione sistolica [non fumatori]). È inoltre possibile valutare in maniera indiretta l’adeguatezza dell’assistenza sanitaria investigando se i parametri clinici abbiano subito un significativo miglioramento tra la prima e l’ultima visita di controllo effettuate nel periodo da ogni paziente. Un secondo approccio di analisi utilizza gli strumenti del *temporal data mining* (TDM). Questa metodologia, applicata ai dati clinici integrati con le fonti informative dell’ASL di Pavia che mappano nel tempo i consumi sanitari degli assistiti (DataWarehouse, BDA), è in grado di evidenziare in modo diretto quali siano gli interventi assistenziali più frequentemente associati a miglioramenti delle condizioni di salute dei pazienti diabetici.

**Conclusioni.** L’analisi di dati clinici, e l’integrazione con dati amministrativi sanitari a livello di ASL, possono risultare utili sia per conoscere lo stato di salute della popolazione diabetica sia per valutare l’appropriatezza dell’assistenza.

### Certificato per la patente di guida: applicabilità delle nuove linee guida ministeriali. Esperienza dei diabetologi della provincia di Brescia

Desenzani P<sup>1</sup>, Ragni G<sup>2</sup>, Colosio W<sup>3</sup>, Orlandi N<sup>1</sup>, Tusi MC<sup>1</sup>, Postiglione U<sup>2</sup>, Rapetti S<sup>2</sup>, Belotti ML<sup>4</sup>, Richini D<sup>5</sup>, Rotondi A<sup>6</sup>, Scaluggia R<sup>7</sup>, Mangeri F<sup>7</sup>, Godi D<sup>7</sup>, Formentini G<sup>8</sup>, Bellogini GC<sup>9</sup>, Cantalamessa A<sup>9</sup>, Nodari L<sup>10</sup>, Calebich S<sup>11</sup>, Paroli A<sup>12</sup>, Candrina R<sup>13</sup>, Barboglio G<sup>13</sup>, Vedovello R<sup>14</sup>, Girelli A<sup>15</sup>, Rocca L<sup>15</sup>, Zarra E<sup>15</sup>, Agosti B<sup>15</sup>, Cimino A<sup>15</sup>, Valentini U<sup>15</sup>, Lucchini G<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Ambulatorio Diabetologia del PO di Montichiari; <sup>2</sup>Ambulatorio Diabetologia del PO di Gardone V.T.; <sup>3</sup>Ambulatorio Diabetologia di Chiari; <sup>4</sup>Servizio di Diabetologia di Palazzolo s/O; <sup>5</sup>US di Diabetologia di Esine; <sup>6</sup>US di Diabetologia di Manerbio; <sup>7</sup>Ambulatorio di Diabetologia di Gavardo; <sup>8</sup>Servizio di Diabetologia di Desenzano s/G; <sup>9</sup>Ambulatorio di Diabetologia di Iseo; <sup>10</sup>Ambulatorio di Diabetologia di Orzinuovi; <sup>11</sup>Ambulatorio di Diabetologia della Clinica Ome; <sup>12</sup>Servizio di Diabetologia dell’Ospedale S. Orsola-Fatebenefratelli di Brescia; <sup>13</sup>Ambulatorio di Diabetologia della Clinica Poliambulanza di Brescia; <sup>14</sup>Ambulatorio della Clinica Villa Gemma di Barbarano s/G; <sup>15</sup>UO Diabetologia degli Spedali Civili di Brescia; <sup>16</sup>ASL Provincia di Brescia

Nell’anno 2006, dopo la pubblicazione da parte del Ministero della Salute delle Linee Guida riguardanti le indicazioni per il rilascio del certificato per la patente di guida a pazienti affetti da diabete mellito, i diabetologi della Provincia di Brescia hanno deciso di istituire un gruppo di lavoro con la finalità di identificare dei criteri comuni di comportamento soprattutto in quel gruppo di pazienti codificati dalla normativa come aventi un profilo di rischio *medio*. Si tratta di pazienti che presentano almeno una delle seguenti complicanze: retinopatia background o pro-

liferante, con buona conservazione del visus, neuropatia vegetativa o sensitivo-motoria di grado lieve, con buona conservazione della percezione sensitiva e delle capacità motorie, nefropatia solo con macroalbuminuria, ipertensione ben controllata; oppure un controllo glicemico non adeguato ( $HbA_{1c} > 9\%$ , non antecedente ai tre mesi precedenti) e giudizio complessivo sulle ipoglicemie accettabile (non più di 4 episodi ipoglicemici al mese, accompagnati da sintomatologia neuro- o glicopenica, gestibili dal paziente). La normativa di legge riguardo a tali pazienti non risulta completamente esaustiva e potrebbe determinare dei comportamenti diffusi sulla proposta della durata del rilascio della patente formulata dai vari centri diabetologici. Pertanto il gruppo di lavoro, dopo aver valutato quanto presente in letteratura e sulla scorta del parere del responsabile della commissione provinciale per le patenti, ha elaborato e poi condiviso con tutti gli altri colleghi diabetologi della provincia che: 1) il rilascio del certificato della patente di guida da parte del medico diabetologo ha un valore medico-legale solo per quanto riguarda la patologia diabetica e le sue complicanze; 2) anche di fronte a pazienti con rischio basso, qualora lo specialista che redige il certificato palesi qualche dubbio, è sempre possibile il rimando alla commissione medica; 3) è possibile redigere certificati anche per pazienti diabetici non seguiti c/o il proprio centro a condizione che il valore dell' $HbA_{1c}$  non sia antecedente a 3 mesi e gli accertamenti relativi allo stato delle complicanze croniche non antecedente a 12 mesi; 4) viene lasciata possibilità di certificazione sia come servizio pubblico Sanitario sia come libera professione: il certificato resta comunque un servizio che il paziente deve pagare in quanto non in regime di esenzione. Per quanto riguarda i pazienti con rischio medio si è stabilito di portare a 3 anni la validità del certificato di patente di guida in caso della presenza di uno solo dei criteri caratterizzanti il rischio medio e a 2 anni in caso di presenza di più di un criterio. Infine è stato ribadito da parte di tutti i diabetologi il fatto di considerare la compilazione del certificato per il rilascio della patente non solo un mero atto burocratico ma, soprattutto, come un importante strumento educativo e come tale da valorizzare per aumentare la motivazione del paziente a un migliore controllo glicometabolico e delle complicanze micro- e macrongiopatiche. Riteniamo opportuno, inoltre, evidenziare come tale metodologia di lavoro in gruppo con successiva discussione e condivisione di linee guida pratiche possa rappresentare, in piena sintonia con la filosofia e la *mission* AMD, una efficace strategia operativa al fine di creare un'utile rete di scambio culturale e scientifica tra le varie strutture diabetologiche del territorio della provincia.

#### Rosigliatazione: effetti renali ed emodinamici in diabetici di tipo 2 con microalbuminuria

Dodesini AR<sup>1</sup>, Vedovato M<sup>2</sup>, Corsi A<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Nosari I<sup>1</sup>, Tiengo A<sup>2</sup>, Trevisan R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Bergamo; <sup>2</sup>Unità di Malattie Metaboliche, Università di Padova

L'insulino-resistenza (IR) comporta un elevato rischio cardiorenale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e microalbuminuria (MA). Il rosigliatazione (ROSI), agente insulino-sensibilizzante, migliora IR e controllo glicemico nei pazienti con DMT2, ma non è chiaro se a tali effetti sia associata la riduzione di MA e della pressione arteriosa (PA).

L'obiettivo del nostro studio è stato di valutare se ROSI abbia un effetto su MA e PA maggiore di metformina (MET) e se l'associazione delle due molecole conferisca un beneficio aggiuntivo. Lo studio (multicentrico, in aperto, randomizzato, cross-over)

condotto su 22 pazienti con DMT2 (M/F: 19/3; età:  $59 \pm 10$  anni, durata del diabete:  $7 \pm 3$  anni, BMI:  $30 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>) e MA persistente, già in trattamento con ACE-inibitore o sartano, ha confrontato gli effetti su MA (misurata mediante raccolte urinarie notturne), sensibilità insulinica (valutata con clamp euglicemico iperinsulinemico -  $80 \text{ mU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e PA (monitorata in continuo nelle 24 ore) dati da 4 mesi di trattamento (dopo il *run-in* in cui è stata iniziata terapia con telmisartan 80 mg/die) con MET (1500 mg/die), ROSI (8 mg/die) o MET (2000 mg/die) + ROSI (8 mg/die).

**Risultati.** ROSI ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina ( $58 \pm 33$  vs  $94 \pm 68$  mg/min,  $p < 0,01$ ) e la PA media ( $92,7 \pm 6$  vs  $96,9 \pm 8$  mmHg,  $p < 0,01$ ) e ha migliorato l'utilizzazione periferica del glucosio ( $5,3 \pm 2,1$  vs  $4,4 \pm 1,6$  mg/kg/min,  $p < 0,01$ ) rispetto a MET, ma l'associazione dei due farmaci non ha potenziato l'effetto di ROSI. MET ha ridotto i livelli di glicata ( $6,8 \pm 0,9$  vs  $7,1 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ) rispetto a ROSI mentre i parametri metabolici sono risultati maggiormente migliorati dalla terapia combinata.

I presenti risultati dimostrano che nei diabetici di tipo 2 con microalbuminuria rosigliatazione riduce significativamente i livelli di escrezione urinaria di albumina, verosimilmente attraverso il miglioramento dell'insulino-resistenza e dei livelli pressori, comportandone quindi un beneficio miglioramento del rischio cardiorenale.

#### Valutazione endocrino-metabolica di una popolazione di pazienti obesi e confronto con soggetti normopeso

Ferrari I, Salvadeo SAT, Maffioli P, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccini MN, Gravina A, Tinelli C, Derosa G

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

**Scopo.** Valutare l'esistenza di un'alterazione delle adipocitochine e la correlazione delle stesse con le componenti della sindrome metabolica (SM) (ATP III) in soggetti obesi rispetto a soggetti normopeso.

**Materiale e metodi.** Sono stati arruolati 81 soggetti obesi con SM e 165 soggetti normopeso sani. Sono stati determinati: indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita (CV), addome (CA), fianchi (CF), glicemia a digiuno (FPG), insulinemia a digiuno (FPI), insulino-sensibilità (indice HOMA), pressione arteriosa sistolica (PAS), pressione arteriosa diastolica (PAD), colesterolo totale (TC), colesterolo HDL (HDL), trigliceridi (Tg), lipoproteina (a) [Lp (a)], inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), leptina (Lep), adiponectina (Adn), resistina (r). Il colesterolo LDL (LDL) è stato calcolato.

**Risultati.** Nei soggetti obesi è stato osservato un incremento di FPG, FPI, indice HOMA, PAS, PAD, TC, LDL e Tg e una diminuzione di HDL rispetto ai soggetti normopeso. I livelli plasmatici di Lep, r e PAI-1 sono risultati più elevati e la concentrazione di Adn più bassa nei soggetti obesi rispetto al gruppo di controllo. Nei soggetti obesi ipertesi è stata osservata una correlazione positiva tra Lep e PAI-1 e una correlazione positiva tra r e BMI e Adn ed età. Nei soggetti obesi con valori bassi di HDL è stata osservata una correlazione positiva tra Adn ed età. Nei soggetti obesi con valori elevati di Tg, non sono state osservate correlazioni significative tra le adipocitochine e i parametri valutati. Nei soggetti obesi con intolleranza agli idrati di carbonio (IGT) è stata osservata una correlazione positiva tra Adn ed età e una correlazione negativa tra Adn e PAS.

**Conclusioni.** Nei soggetti obesi esiste un'alterazione delle adipocitochine che correla significativamente con alcuni parametri della SM.

### Esperienza di terapia con exenatide in pazienti diabetici tipo 2 con adiposità viscerale: osservazioni di follow-up iniziale

Filippini B, Balini A, Berzi D, Cremonesi B, Meregalli G, Bossi AC

UO Malattie Metaboliche e Diabetologia, AO Treviglio, Caravaggio (BG)

**Introduzione.** Exenatide (Ex) è stato recentemente introdotto in Italia per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT2) non ben controllato con la terapia orale convenzionale. L'evidenza (dalla letteratura) di una riduzione del peso corporeo, intrinseca al suo meccanismo d'azione, pone Ex come farmaco ideale per il paziente diabetico obeso.

**Pazienti e metodi.** Sono stati trattati 30 pazienti (15 F; 15 M) affetti da DMT2 e obesità viscerale: BMI medio 39,7; range 28,0-65,7; circonferenza vita (CV) media 121,6 cm; range 98-143 secondo le indicazioni AIFA, associando alla terapia già in atto Ex 5 µg due volte al giorno, con aumento del dosaggio dopo un mese (10 µg due volte al giorno). Sono stati valutati parametri antropometrici e metabolici, valori pressori e consumo dei farmaci ipoglicemizzanti orali.

**Risultati.** Dopo un follow-up iniziale (range 1-6 mesi), si osserva discreto calo ponderale (peso iniziale medio 110,8 kg; range 74-199; peso finale medio 109,7 kg; range 71-195), con conseguente riduzione del BMI (38,2 medio; range 28,0-64,4) per diminuzione prevalente dell'adiposità viscerale: CV finale 118,9 cm; range 98-137. La glicemia basale dimostra un andamento soddisfacente (valore iniziale medio 206,6 mg/dl; range 115-318; valore finale medio 158,0 mg/dl; range 83-239), così come l'HbA<sub>1c</sub> (valore medio iniziale 9,45%; range 7,3-12,5; finale 8,80%, con range 6,6-11,1). Anche i valori pressori si riducono (PAS iniziale media 143,5 mmHg; range 110-200; PAS finale media 128,0 mmHg; range 70-100; PAD iniziale media 81,5 mmHg; range 70-100; PAD finale media 76,8 mmHg; range 70-85).

**Conclusioni.** Pur con la limitazione di un periodo estremamente ridotto di follow-up, la soddisfacente evoluzione iniziale dei parametri clinici e metabolici indica che il trattamento combinato con Ex favorisce la riduzione ponderale, specie per quanto riguarda la componente adiposa viscerale, permettendo una diminuzione della glicemia basale e dell'HbA<sub>1c</sub>, con buona stabilizzazione dei valori pressori. La sostanziale assenza di effetti indesiderati (nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento) consente di considerare Ex farmaco proponibile a pazienti affetti da DMT2 e adiposità addominale. La prosecuzione del periodo di osservazione potrà portare a conclusioni più definitive.

### Disfunzione erettile come fattore di rischio aggiuntivo nelle linee guida per lo screening dell'ischemia miocardica silente nel diabete mellito

Gazzaruso C<sup>1</sup>, Coppola A<sup>1</sup>, Valenti C<sup>1</sup>, Rolfo E<sup>1</sup>, Rovelli CM<sup>2</sup>, Solerte SB<sup>2</sup>, Pujia A<sup>3</sup>, Giustina A<sup>4</sup>, Garzaniti A<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unità Cardiometabolica, Istituto Clinico Beato Matteo, Vigevano; <sup>2</sup>Geriatrics, Università di Pavia; <sup>3</sup>Medicina Interna, Università di Catanzaro; <sup>4</sup>Endocrinologia, Università di Brescia; <sup>5</sup>Diabetologia, Azienda Ospedaliera Provincia di Pavia

Nel diabete mellito la coronaropatia (CAD) silente è molto frequente e rappresenta un fattore prognostico negativo per mortalità e morbilità cardiovascolare. Al momento, per lo screening della CAD silente nel diabetico si utilizzano le linee guida

dell'ADA che, secondo recenti studi, non consentono di identificare fino al 40% dei soggetti affetti. La disfunzione erettile (DE) è oggi considerata un potente marcatore di CAD silente nel diabetico. Scopo del presente studio è di valutare se, aggiungendo la DE ai fattori di rischio considerati dalle attuali linee ADA, si riduce la percentuale di diabetici con CAD silente che sfuggono allo screening. Sono stati reclutati consecutivamente 293 maschi affetti di diabete di tipo 2 (età media 55,40 ± 7,03) che non presentavano in anamnesi alcuna complicanza vascolare. Di essi, 219 non presentavano ischemia miocardica all'ECG da sforzo con cicloergometro (gruppo SMI-). Settantaquattro avevano invece un ECG da sforzo positivo e, dopo scintigrafia miocardica o ecostress farmacologico, era stata dimostrata angiograficamente una stenosi coronarica superiore al 50% in almeno un vaso coronarico maggiore (gruppo SMI+). I due gruppi erano comparabili per età, durata del diabete e grado di compenso glicometabolico. In tutti i soggetti reclutati erano stati valutati i cinque fattori di rischio considerati dalle attuali linee guida ADA per lo screening della CAD (ipertensione, dislipidemia, familiarità per cardiopatia ischemica, fumo e micro/macroalbuminuria) e la presenza di DE mediante la somministrazione del questionario IIEF-5. Applicando le linee guida attuali lo screening per CAD silente si sarebbe dovuto effettuare nel 62,16% dei soggetti del gruppo SMI+. Se ai criteri attuali si aggiungeva la DE come fattore di rischio aggiuntivo, lo screening si sarebbe dovuto effettuare nell'89,19% dei soggetti del gruppo SMI+. Questo implica che l'aggiunta della DE ai fattori di rischio attualmente considerati può permettere di ridurre la quota di soggetti diabetici con CAD silente che sfuggono allo screening dal 37,84 al 10,81%. I nostri dati suggeriscono che la DE dovrebbe essere inserita tra i fattori di rischio da considerare per decidere quali diabetici di tipo 2 debbano essere avviati allo screening della CAD silente.

### Insulino-resistenza nel paziente geriatrico con scompenso cardiaco: possibile interazione tra infiammazione, stress ossidativi e fattori di crescita

Inguscio M, Bertolini B, Kola F, Grugnetti A, Luppi C, Minniti K, Fioravanti M, Solerte SB

Dipartimento Medicina Interna, Università di Pavia; UO Riabilitazione Geriatria a Indirizzo Metabolico, ASP-IDR Santa Margherita, Pavia

Nella patogenesi degli eventi cardiovascolari dell'anziano assumono importanza non soltanto i fattori di rischio tradizionali (dislipidemia, ipertensione, fumo), ma anche nuovi fattori addizionali emergenti (iperomocisteneimìa, marcatori di infiammazione, fattori di crescita ecc.). La fisiopatologia dello scompenso cardiaco nell'anziano (sindrome geriatrica di estremo rilievo) viene quindi reinterpretata alla luce di una nuova ipotesi: quella della interazione tra componenti dell'infiammazione e fattori di crescita, dello stress ossidativo e dell'insulino-resistenza. Lo studio è stato effettuato in 28 pazienti geriatriche (afferenti all'UO di riabilitazione metabolica) con diversa classificazione clinica di scompenso cardiaco (I-IV stadio NYHA). Un gruppo di controllo di 32 soggetti anziani sani, di pari età, è stato reclutato per il confronto di tutti i parametri analizzati. La valutazione della sensibilità insulinica e del relativo grado di insulino-resistenza è stata determinata mediante il calcolo dell'HOMA-IR. Sono stati misurati enzimaticamente l'isoprostanone e con metodica spettrofotometrica le molecole di adesione VCAM-1 e ICAM. Il TNF-α, l'IGF-1 e il VEGF sono stati valutati con metodica ELISA (R&D Systems), nei supernatanti delle cellule immunitarie NK.

La popolazione di soggetti anziani con scompenso cardiaco presa in esame nel nostro studio ha presentato uno stato metabolico caratterizzato da insulino-resistenza, al quale si sono

sovrapposti elevati livelli di indicatori dello stress ossidativo, elevate concentrazioni di citochine infiammatorie e ridotta espressione dei fattori anabolici di crescita VEGF e IGF-1. L'entità delle alterazioni è risultata essere correlata al grado di insufficienza cardiaca. Tali fattori si ipotizza possano dunque generare una sofferenza strutturale, funzionale e metabolica del miocardio, che favorirebbe la progressione della severità dello scompenso, in rapporto proprio alla concomitante azione catabolica, proapoptotica, trombotica e antiangiogenetica. Risulta quindi importante disegnare strategie terapeutiche ottimizzate al controllo di questi fattori di rischio, e in particolare dell'insulino-resistenza, riducendo conseguentemente la mortalità e la disabilità per scompenso e insufficienza cardiaca nella popolazione in età geriatrica.

### Una sindrome genetica di nuovo riscontro o una variante della sindrome di Wolfram? Dati preliminari

Lattuada S, Bertulezzi G, Tasca S, Querci F

Struttura Semplice di Diabetologia, Divisione di Medicina, Ospedale Pesenti-Fenaroli Alzano Lombardo (BG), Azienda Ospedaliera Bolognini di Seriate

Segnaliamo il riconoscimento di una sindrome genetica rara, ancora in definitivo accertamento, in una giovane donna di 31 anni obesa, con cecità all'occhio destro dalla nascita, giunta alla nostra osservazione per comparsa di poliuria e polidipsia con iperglicemia elevata, superiore a 700 mg%, senza chetoacidosi, e ipersodiemia.

Trattata con terapia insulinica multiniettiva, si raggiungeva in qualche giorno un discreto controllo della glicemia durante tutta la giornata e la paziente veniva dimessa dopo 2 settimane in euglicemia, con terapia diabetologica di associazione con insulina glargina in monosomministrazione e metformina 1500 mg al dì, e a tutt'oggi la paziente mantiene la terapia prescritta con un discreto controllo glicometabolico.

Approfondendo l'inquadramento diagnostico ed eziopatogenetico specie riguardo alla cecità e alle alterazioni elettrolitiche si è indagato il profilo ormonale e sono state eseguite le seguenti indagini strumentali: fundus oculi, TC addome e TC encefalo seguita da RNM cerebrale. Sono emerse displasia della papilla e della retina con malformazione congenita della linea mediana, marcata ipoplasia del corpo calloso ed encefalocele sferoidale. I dati clinici e strumentali ci hanno posto in diagnosi differenziale le seguenti patologie genetiche associate a diabete mellito e/o intolleranza al glucosio. Sindrome di De Morsier, displasia setto-ottica, associata a ipopituitarismo e deficit di crescita. Tale diagnosi appare incerta per la mancanza della patologia conclamata, cioè il diabete mellito.

Sindrome di Wolfram o DIDMOAD (diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica, sordità neurosensitiva). Tale diagnosi appare più pregnante anche se il diabete insipido in questo caso è frusto, e la sordità non è dimostrata, inoltre l'insulino-dipendenza non è presente.

Stiamo valutando la paziente con ulteriori accertamenti al fine di identificare con certezza la sindrome genetica che potrebbe essere una variante della sindrome di Wolfram, oppure una forma genetica di nuovo riscontro.

### Lo studio DANTE (diabetes and tissue valve). Studio multicentrico lombardo sugli effetti della malattia diabetica sugli outcome delle bioprotesi valvolari cardiache

Lorusso R<sup>2</sup>, Gelsomino S<sup>1</sup>, De Cicco G<sup>2</sup>, Billè G<sup>1</sup>, Carella R<sup>1</sup>, Villa E<sup>3</sup>, Troise G<sup>3</sup>, Viganò M<sup>4</sup>, Banfi C<sup>4</sup>, Gagliardotto P<sup>5</sup>, Menicanti L<sup>5</sup>, Formica F<sup>6</sup>, Paolini G<sup>6</sup>, Benussi S<sup>7</sup>, Alfieri O<sup>7</sup>, Pastore Rm<sup>7</sup>, Maniscalco G<sup>8</sup>, Ferrarese S<sup>8</sup>, Sala A<sup>8</sup>, Di

Credico G<sup>9</sup>, Leva C<sup>9</sup>, Russo C<sup>10</sup>, Cannata A<sup>10</sup>, Gazzarusso C<sup>11</sup>, Trevisan R<sup>12</sup>, Giustina A<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Careggi, Firenze; <sup>2</sup>Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Fondazione Poliambulanza, Brescia; <sup>4</sup>Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>5</sup>Ospedale San Donato, Milano; <sup>6</sup>Ospedale San Gerardo, Monza; <sup>7</sup>Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>8</sup>Ospedale di Varese; <sup>9</sup>Ospedale di Legnano; <sup>10</sup>Ospedale Niguarda, Milano; <sup>11</sup>Istituto Clinico Beato Matteo, Vigevano; <sup>12</sup>Ospedali Riuniti, Bergamo; <sup>13</sup>Medicina Interna, Università di Brescia

**Razionale.** La degenerazione delle valvole cardiache è determinata dai noti fattori di rischio cardiovascolare tra cui il diabete mellito. Nella recente letteratura cardiologica e cardiocirurgica è stato ipotizzato che gli stessi fattori di rischio siano alla base dei fenomeni di deterioramento cui vanno incontro le bioprotesi utilizzate per le sostituzioni valvolari. È stato infatti da più parti suggerito che sia i pazienti diabetici sia quelli con sindrome metabolica sottoposti a sostituzione valvolare con bioprotesi abbiano risultati a lungo termine sfavorevoli.

**Metodologia.** Nel dicembre 2004 i Consigli direttivi della Sezione Lombarda SICCH e della SID Lombardia varano il progetto di studio sull'impatto del diabete sull'outcome delle bioprotesi valvolari (studio DANTE). Viene istituito un comitato congiunto *ad hoc* delle due società con rappresentanti dei due Consigli direttivi che si riunisce nel gennaio 2005 per definire il disegno dello studio. La componente diabetologica del comitato perfeziona successivamente una scheda raccolta dati per la valutazione glicometabolica dei pazienti in studio.

**Pazienti e centri.** La fase di raccolta dati è stata completata. Sono stati inclusi nello studio 4672 pazienti (età media 69,9 ± 12,5 anni; 60% maschi) che dal 1988 al 2008 presso vari centri cardiocirurgici (Brescia, Pavia, San Donato, Monza, Milano, Varese, Legnano) sono stati sottoposti a sostituzione valvolare con bioprotesi a livello aortico (n. = 3872, 82,8%) o mitralico (n. = 800, 17,2%). Di questi 1267 pazienti (27,2%) erano diabetici mentre 3405 (72,8%) erano non diabetici. Il follow-up medio disponibile era 118 ± 51 mesi.

**Obiettivi.** La fase di elaborazione dei dati raccolti è ora in corso. Specificamente, verrà valutato l'impatto del diabete mellito sulla mortalità precoce (entro 30 giorni dall'intervento) e a lungo termine. Inoltre, verrà valutato il tempo medio libero da deterioramento valvolare e l'incidenza annuale di degenerazione valvolare nei soggetti diabetici vs non diabetici. Verrà inoltre valutato l'impatto del controllo metabolico e delle varie terapie antidiabetiche sui diversi outcome.

**Conclusioni.** Lo studio DANTE che nasce da un progetto regionale lombardo promosso congiuntamente da SICCH e SID Lombardia è il primo a livello internazionale dedicato specificamente alla malattia diabetica il cui risultato atteso è stabilire se il diabete mellito sia indipendentemente associato con una più rapida degenerazione delle bioprotesi valvolari cardiache.

### L'insulino-resistenza e l'intolleranza ai carboidrati sono fenotipi comuni nei pazienti con valvulopatia cardiaca e con cardiopatia ischemica ma correlano con due meccanismi patogenetici diversi

Lucotti P<sup>1</sup>, Monti LD<sup>1</sup>, Setola E<sup>1</sup>, Pala MG<sup>3</sup>, Rossodivita A<sup>3</sup>, Galluccio E<sup>1</sup>, Oldani M<sup>1</sup>, La Canna G<sup>3</sup>, Castiglioni A<sup>3</sup>, Costa S<sup>1</sup>, Fontana B<sup>1</sup>, Loi C<sup>1</sup>, Zavaroni I<sup>4</sup>, Bosi E<sup>1,2</sup>, Alfieri O<sup>2,3</sup>, Piatti PM<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica; <sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele; <sup>3</sup>Dipartimento Cardio-toraco-

vascolare, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano;  
 4Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche,  
 Università di Parma, Parma

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'insulino-resistenza e la tolleranza ai carboidrati in pazienti con patologia valvolare cardiaca (gruppo 1) rispetto a pazienti con cardiopatia ischemica (gruppo 2) e definire se i meccanismi patogenetici sottesi alle alterazioni metaboliche nelle due patologie cardiache siano comuni. Centocinque pazienti afferenti alla Divisione di Cardiocirurgia per sostituzione valvolare (50 pazienti) o bypass aorto-coronarico (55 pazienti) sono stati studiati prima e due mesi dopo l'intervento, e paragonati a 166 soggetti normali (gruppo 3). Tutti i pazienti non erano diabetici noti e sono stati sottoposti a carico orale di glucosio. I valori di glicemia basale in entrambi i gruppi di pazienti cardiopatici erano nell'ambito di normalità, ma la glicemia al 120° minuto permaneva marcatamente più elevata nei gruppi 1 e 2 rispetto al gruppo 3. È stato calcolato l'indice di sensibilità all'insulina (ISI 0-120) che si evidenziava significativamente ridotto nei due gruppi prima dell'intervento rispetto al gruppo 3 ( $p < 0,001$ ). Dopo intervento, l'ISI (0-120) risultava normalizzato nel gruppo 1 mentre era significativamente ridotto nel gruppo 2 ( $p < 0,0001$ ). L'AUC degli FFA e i livelli di ANP erano significativamente più elevati nel gruppo 1 rispetto ai gruppi 2 e 3 ( $p < 0,0001$ ) mentre i livelli di TNF- $\alpha$  e di IL-6 permanevano significativamente più elevati nel gruppo 2 rispetto ai gruppi 1 e 3 ( $p < 0,0001$ ), non differendo significativamente nei gruppi 1 e 3. Si è evidenziata una significativa e positiva correlazione fra AUC-FFA e ANP nel gruppo 1 ( $r = 0,342$ ;  $p \leq 0,037$ ) e fra AUC-FFA e IL-6 nel gruppo 2 ( $r = 0,336$ ;  $p \leq 0,042$ ). A una *forward regression analysis*, ISI (0-120) correleva con AUC-FFA ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,003$ ) nel gruppo 1 e con TNF- $\alpha$  ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,006$ ) e AUC-FFA ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,02$ ) nel gruppo 2. I nostri dati sembrano suggerire che l'insulino-resistenza e l'intolleranza ai carboidrati, entrambe presenti nei due gruppi di pazienti cardiopatici, abbiano due meccanismi patogenetici diversi. In particolare, nei pazienti valvulopatici, alti livelli di FFA e un marcato grado di insulino-resistenza è correlato a elevati livelli di ANP. Al contrario, nei pazienti con cardiopatia ischemica, il cuore è un organo bersaglio, in quanto l'infiammazione induce insulino-resistenza e intolleranza ai carboidrati.

#### Effetti della terapia insulinica tramite dispositivo di infusione continua nel paziente diabetico: confronto con la terapia insulinica multi-iniettiva

Maffioli P, Ferrari I, Salvadeo SAT, D'Angelo A, Gravina A, Mereu R, Derosa G

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

**Scopo.** Lo scopo del nostro studio è stato confrontare gli effetti sul compenso glicometabolico della terapia insulinica somministrata con dispositivo di infusione continua rispetto alla terapia insulinica somministrata con terapia multi-iniettiva nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2.

**Materiale e metodi.** Abbiamo reclutato 30 pazienti diabetici di entrambi i sessi, di età compresa tra 27 e 86 anni; abbiamo suddiviso i 30 soggetti in due gruppi: in un gruppo ( $n = 15$ ) è stato posizionato il dispositivo di infusione continua, nell'altro gruppo ( $n = 15$ ) si è instaurata la terapia multi-iniettiva. Sono stati valutati i seguenti parametri: emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), glicemia a digiuno (FPG), glicemia postprandiale (PPG), colesterolo totale

(TC), colesterolo LDL (LDL-C), colesterolo HDL (HDL-C) e trigliceridi (Tg). Questi parametri sono stati valutati al basale, a 3, 6, 9 e 12 mesi.

**Risultati.** Il valore di emoglobina glicata è risultato più basso rispetto al basale in entrambi i gruppi, il valore di FPG è risultato più basso rispetto al basale nel gruppo trattato con dispositivo di infusione continua, ma non in quello trattato con terapia multi-iniettiva. Il valore di PPG è risultato più basso rispetto al basale in entrambi i gruppi.  $HbA_{1c}$ , FPG e PPG sono risultati più bassi nel gruppo di pazienti trattato con dispositivo di infusione continua a 3, 6 e 9 mesi. I valori di TC e di LDL-C sono risultati più bassi rispetto al basale nel gruppo trattato con dispositivo di infusione continua a 9 e 12 mesi, ma non in quello trattato con terapia multi-iniettiva. Non abbiamo notato variazioni di HDL-C in entrambi i gruppi. Abbiamo notato un aumento di Tg nel gruppo trattato con terapia multi-iniettiva a 6 e 12 mesi.

**Conclusioni.** Entrambe le modalità di somministrazione offrono un miglioramento del profilo glicemico. La terapia con dispositivo di infusione continua, però, consente un raggiungimento più rapido dell'obiettivo terapeutico, probabilmente per la costante insulinizzazione. La terapia con dispositivo di infusione continua, inoltre, offre anche un miglioramento del profilo lipidico contribuendo probabilmente a una riduzione del rischio cardiovascolare.

#### La fragilità nell'anziano: fattore di rischio di ipoglicemia

Marnini P, Stefanoni P, Acchini A, Borsani C

Unità Operativa di Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese

**Introduzione.** L'invecchiamento comporta la perdita di strutture e funzioni dell'organismo, determinando così un aumento dei soggetti fragili. La fragilità può essere condizionata non solo dall'insorgenza di patologie intercorrenti, ma anche da fattori estranei allo stesso ambito clinico, quali la solitudine, il cambio di domicilio o l'istituzionalizzazione.

**Materiale.** Lo studio è di tipo retrospettivo e prende in esame i pazienti ultrasessantacinquenni giunti al pronto soccorso dal 1° gennaio 2000 al 30 aprile 2008 con ipoglicemia e successivamente ricoverati presso l'Unità Operativa di Geriatria.

**Risultati.** Sono stati ricoverati 81 pazienti diabetici (il 58% è rappresentato da donne) con diagnosi di ipoglicemia severa (pari al 3,6%): 6 pazienti (pari al 7,4%) sono deceduti durante il ricovero. L'età media è di 81,3 anni e la durata media della degenza è di 14,9 giorni. Per quanto riguarda i rilievi di carattere socio-ambientale si notano il basso livello di scolarità (il 90,1% ha frequentato la scuola per 5 anni o meno) e l'elevata preponderanza dei soggetti che vivono a domicilio in condizioni di solitudine (13 pazienti vivono soli, 32 vivono con figli o altri parenti non sempre presenti, 19 con il proprio coniuge e 11 con badante). La maggior parte dei soggetti (il 58,0%) è solo parzialmente autosufficiente e il 24,7% non è autosufficiente: la durata della degenza cresce con il diminuire del grado di autosufficienza. Nei giorni precedenti il ricovero 50 soggetti (pari al 61,7%) lamentavano uno o più sintomi suggestivi per una patologia intercorrente, quali anoressia (28 soggetti), tosse e/o dispnea (17 pazienti), febbre (11 soggetti), astenia (11 soggetti) e vomito (9 pazienti). L'associazione glicbenclamide-metformina è quella più frequentemente utilizzata (47% dei pazienti).

**Discussione.** Un controllo metabolico più stretto è in grado di ridurre l'eccesso di morbilità e mortalità che il diabete mellito determina nei pazienti più anziani, ma d'altra parte l'ipoglicemia può di per sé essere causa di morbilità e mortalità come confermato di recente dallo studio ACCORD interrotto prima del termi-

ne previsto per un'eccessiva mortalità nel gruppo in trattamento intensivo. Nella nostra casistica, pur non osservando eventi cardiaci acuti, su 81 casi si sono riscontrati 4 danni cerebrali irreversibili (pari al 4,9%) e 6 decessi (pari al 7,4%). Nel nostro studio sembra emergere tra i fattori di rischio uno stato sociale sfavorevole associato alla presenza di patologie intercorrenti nei giorni immediatamente precedenti la comparsa di ipoglicemia. Tuttavia, nonostante il 69,2% abbia manifestato sintomi riferibili a patologie sottostanti, il fatto che nessuno dei soggetti abbia riferito una modificazione della terapia ipoglicemizzante ci fa supporre una scarsa educazione sanitaria del paziente stesso e/o del caregiver e soprattutto l'assenza di una figura sanitaria di riferimento e di integrazione tra diabetologo e medico di medicina generale.

**Bibliografia.** Fried LP, Ferrucci L, Williamson JD, Anderson G. *Untangling the concepts of disability, frailty and comorbidity: implications for improved targeting and care.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:255-63.  
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2545-59.

### Impatto della terapia e del controllo glicemico sull'autonomia nelle normali attività quotidiane negli anziani con diabete mellito di tipo 2

Mazziotti G<sup>1,2</sup>, Bossoni S<sup>1</sup>, Orini S<sup>1</sup>, Gazzaruso C<sup>3</sup>, Solerte GB<sup>4</sup>, Vescovi PP<sup>2</sup>, Romanelli G<sup>1</sup>, Giustina A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Brescia; <sup>2</sup>Divisione di Medicina Interna, Ospedale "Carlo Poma" Mantova; <sup>3</sup>Unità di Diabetologia e Malattie Cardiovascolari, Istituto Clinico Beato Matteo, Vigevano; <sup>4</sup>Dipartimento di Gerontologia, Università di Pavia

Recentemente abbiamo dimostrato che il diabete mellito rappresenta un importante fattore di rischio per la perdita dell'autonomia funzionale e per la comparsa di disabilità, prognosticamente sfavorevole, nei soggetti anziani (Bossoni et al. *Age & Ageing* 2007). Ciò può dipendere dagli effetti dell'iperglicemia cronica, da un'aumentata resistenza all'insulina o può essere una conseguenza delle complicanze croniche del diabete. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'impatto del controllo glicemico e della terapia ipoglicemizzante sulla disabilità nelle attività strumentali quotidiane in un gruppo di pazienti diabetici anziani di tipo 2. Abbiamo studiato 123 pazienti diabetici tipo 2 non dementi (MMSE > 20) (64 F e 59 M; età 66-97 anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a una valutazione multidimensionale comprensiva dello studio delle funzioni cognitive mediante MMSE (*mini-mental state examination*), dello stato funzionale mediante IADL (*instrumental activity of daily living*). IADL disabilità era significativamente correlata con il controllo della malattia diabetica (odds ratio 1,6, IC 1,1-2,4), essendo essa più frequente nei pazienti con diabete non controllato rispetto a quelli il cui diabete non era controllato dalla terapia farmacologica (75% vs 49,3%;  $p = 0,004$ ). La disabilità IADL era anche correlata con il tipo di terapia utilizzata per il controllo della malattia diabetica. Infatti, nei pazienti con diabete controllato, la disabilità nelle IADL era meno frequente nei pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali rispetto a quelli controllati con la sola dieta sebbene i valori di HbA<sub>1c</sub> fossero simili. In conclusione, i nostri dati suggeriscono che sia il controllo metabolico per sé sia il tipo di terapia ipoglicemizzante (verosimilmente attraverso una riduzione della resistenza insulinica) possono avere un impatto positivo sulla disabilità e quindi sulla prognosi dell'anziano diabetico.

### Un "tour d'Olanda" monitorato: sette giorni in bicicletta con il glucosio sotto controllo in tempo reale

Meneghini E, Mion E, Brambilla MC, Grieco G, Disoteco O, Pizzi G, Bonomo M

SC Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

**Premessa.** La pratica sportiva ha per il giovane diabetico potenziali vantaggi fisici e psicologici, con un rafforzamento dell'autostima che potrebbe avere una ricaduta sull'autogestione della malattia e quindi sul compenso metabolico. Un'attività intensa espone però al rischio di ipoglicemia, pericolo reale, ma spesso sovrastimato che porta a limitazioni non sempre giustificate. Il monitoraggio *real time* del glucosio (CGM RT) apre in questo campo nuove opportunità, mostrando la dinamica dei valori glicemici e consentendo immediati interventi correttivi. Scopo di questo lavoro è stato di verificare l'utilità del CGM RT durante attività ciclistica prolungata in un gruppo di diabetici di tipo 1.

**Materiale e metodi.** Sette pazienti con DMT1 (HbA<sub>1c</sub> 7,8% ± 1,5), 4 in CSII, 3 in MDI, hanno partecipato a un percorso ciclistico di 7 tappe ("tour") in Olanda nel giugno 2008. Tutti erano stati precedentemente addestrati alla gestione della terapia e dell'alimentazione durante attività fisica, con un algoritmo basato su frequenti controlli glicemici, applicato poi durante il tour con l'uso di un sistema CGM RT (Paradigm RT@ Medtronic). Si sono registrati dati antropometrici, parametri di terapia insulinica (U/die, fattore di sensibilità FS, rapporto insulina-carboidrati RIC) e di monitoraggio (n. ipoglicemie, tempo in ipo-, eu- e iperglicemia, AUC).

**Risultati.** Nessun paziente ha avuto ipoglicemie severe, né problemi clinici di rilievo. Tutti hanno concluso l'intero percorso (250 km). Si è notata una riduzione significativa di RIC (12,6 ± 1,3 vs 13,8 ± 2,9) e FS (42,6 ± 6,7 vs 49,8 ± 10). Nessun parametro di monitoraggio (tempo in ipo- 1,8 ± 1,2%, in euglicemia 56,6 ± 8,5%, AUC < 65 0,14 ± 0,4 mg/dl, AUC > 160 32,8 ± 30,1 mg/dl) è variato significativamente rispetto a un test precedente eseguito in condizioni di sedentarietà.

**Conclusioni.** In giovani DMT1 adeguatamente addestrati, CGM RT si è rivelato essere un valido supporto alla pratica sportiva, consentendo di affrontare un esercizio impegnativo per più giorni, senza conseguenze sul compenso glicemico. La sicurezza derivante dalla conoscenza dell'andamento glicemico, e la possibilità di applicare un preciso algoritmo di correzione senza eccessivo numero di controlli capillari, potrebbero risultare di grande utilità anche in altre attività sportive solitamente considerate problematiche per i pazienti diabetici.

### Monitoraggio del glucosio *real time* in gravidanza: l'esperienza di due gravidanze a confronto

Mion E<sup>1</sup>, Meneghini E<sup>1</sup>, Brambilla MC<sup>1</sup>, Pisoni MP<sup>2</sup>, Corica D<sup>2</sup>, Bonomo M<sup>1</sup>

Centro Interdisciplinare Diabete e Gravidanza: <sup>1</sup>SC Diabetologia e Malattie Metaboliche, <sup>2</sup>SC Ginecologia e Ostetricia, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

**Premessa.** Malgrado i progressi avvenuti nell'assistenza ostetrica e metabolica, le gravidanze complicate da diabete preesistente (DMT1 o DMT2) presentano tuttora aumentata morbilità perinatale, probabilmente da attribuire a insufficiente ottimizzazione metabolica materna. Studi recenti hanno documentato in gravidanze fisiologiche valori glicemici molto inferiori a quanto prima ritenuto, ma un abbassamento sensibile dei target terapeutici è oggi reso problematico dal rischio di ipoglicemia mater-

na. Un aiuto rilevante in questo senso potrebbe venire dall'introduzione dei sistemi di monitoraggio continuo del glucosio *real time* (CGM RT): a sostegno di questa ipotesi viene qui presentato il caso di una paziente con DMT1, che a distanza di pochi anni ha portato a termine due gravidanze, la prima monitorata con SMBG tradizionale, l'altra con CGM RT.

**Caso clinico.** *Paziente* M.L., nata nel 1973, DMT1 dal 1983, trattata con CSII dal 2001. *I gravidanza:* U.M. 22/12/04; HbA<sub>1c</sub> pre-concepimento: 7,4%, media in gravidanza: 6,8%, media 3° trimestre: 6,9%; glicemia a digiuno media in gravidanza: 109,6 mg/dl, media 3° trimestre: 113,5 mg/dl; glicemia postprandiale media in gravidanza: 136,9 mg/dl, media 3° trimestre: 154,7 mg/dl; epoca parto: 37<sup>a</sup> settimana; centile peso neonatale: 95°; complicanze neonatali: ipoglicemia, iperbilirubinemia. *II gravidanza:* U.M. 21/08/07; HbA<sub>1c</sub> pre-concepimento: 7,4%, media in gravidanza: 5,7%, media 3° trimestre: 5,3%; glicemia a digiuno media in gravidanza: 86,7 mg/dl, media 3° trimestre: 82,2 mg/dl; glicemia postprandiale media in gravidanza: 110,2 mg/dl, media 3° trimestre: 94,5 mg/dl; epoca parto: 38<sup>a</sup> settimana; centile peso neonatale: 50°; nessuna complicanza neonatale.

**Conclusioni.** A parità di altri fattori, l'uso del CGM RT in gravidanza consente un'aggressività terapeutica impensabile con l'approccio tradizionale basato sul SMBG, anche se intensificato. La lettura in tempo reale e i sistemi di allarme permettono di mantenere i parametri glicemici materni su livelli effettivamente fisiologici, senza esporre al rischio di ipoglicemie gravi. Condizioni indispensabili sono un'attenta selezione delle pazienti, un addestramento approfondito all'uso di algoritmi di correzione, la possibilità di contatti immediati, anche con metodi di telemedicina.

#### TrialNet Italia: a che punto siamo?

Molteni L<sup>1</sup>, Grogan P<sup>1</sup>, Bianconi E<sup>1</sup>, Belloni C<sup>1</sup>, Gianattasio A<sup>2</sup>, D'Annunzio G<sup>2</sup>, Mascagni A<sup>2</sup>, Lorini R<sup>2</sup>, Mantovani E<sup>3</sup>, Meschi F<sup>1</sup>, Bonfanti R<sup>1</sup>, Martinenghi S<sup>1</sup>, Falqui L<sup>1</sup>, Pastore MR<sup>1</sup>, Chiumello G<sup>1</sup>, Bosi E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Ospedale Gaslini, Genova; <sup>3</sup>Azienda Ospedaliera C. Poma, Mantova

TrialNet è un gruppo internazionale di 18 centri clinici che si dedicano alla ricerca sulla prevenzione del diabete di tipo 1 e studiano terapie di intervento per soggetti con diabete di recente insorgenza. I centri TrialNet sono presenti in USA, Canada, Australia ed Europa. In Italia il centro clinico Ospedale San Raffaele coordina un centro affiliato (Ospedale Gaslini di Genova) e una rete locale di centri satelliti.

**Studio Natural History.** Protocollo di predizione del diabete di tipo 1 mirato alla valutazione del rischio di malattia nei parenti di soggetti diabetici. Sinora sono stati sottoposti a screening autoanticorpale (GADA, IA-2A, IAA, ICA) 753 soggetti, di età compresa tra 1 e 45 anni. Quarantadue sono risultati positivi per almeno un autoanticorpo (5,5%), 20 per 2 o più autoanticorpi (2,6%). Ventidue tra i soggetti positivi per almeno un autoanticorpo hanno partecipato alla fase 2 dello studio, finalizzata alla stima del rischio di sviluppo di diabete mediante OGTT e valutazione genetica. Il rischio è risultato < 25% per 11 soggetti; ≥ 25% per 3 soggetti; ≥ 50% per 6 soggetti (di questi ultimi, 2 sono affetti da IGT e uno ha sviluppato diabete). I partecipanti vengono inoltre monitorati a cadenza semestrale mediante OGTT per valutare l'eventuale progressione verso la malattia.

**Studio Oral Insulin.** I soggetti a rischio di malattia diabetica, di età compresa tra 3 e 45 anni (IAA positivi), sono candidabili al protocollo di prevenzione del diabete di tipo 1 mediante insulina per via orale *versus* placebo. L'end-point primario è l'insorgenza di malattia e secondario la secrezione insulinica residua. Reclutamento a partire dall'anno in corso.

**Studio MMF/DZB.** Studio di intervento con micofenolato mofetile (MMF), da solo o in associazione a daclizumab (DZB, anticorpi anti-recettore di IL2), in pazienti arruolati entro 3 mesi dall'esordio di diabete di tipo 1. Lo studio è randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo. Lo studio è stato precocemente sospeso nel maggio 2008 per inefficacia nel preservare la secrezione insulinica residua nei pazienti in terapia immunosoppressiva rispetto al gruppo placebo.

#### RADICI (reti a diversa intensità di cura integrate) – Modello in rete per la gestione innovativa del diabetico

Pozza G<sup>1</sup>, Auxilia F<sup>2</sup>, Borghi G<sup>3</sup>, Bossi AC<sup>4</sup>, Cantù AP<sup>2</sup>, Castelli A<sup>5</sup>, Disoteco O<sup>6</sup>, Falqui L<sup>7</sup>, Moser P<sup>8</sup>, Orsi E<sup>9</sup>, Tridico C<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Responsabile scientifico per Regione Lombardia; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano; <sup>3</sup>CEFRIEL, Regione Lombardia; <sup>4</sup>Telecom Italia; <sup>5</sup>CEFRIEL; <sup>6</sup>AO Niguarda; <sup>7</sup>IRCCS San Raffaele; <sup>8</sup>ASL "Città di Milano"; <sup>9</sup>Fondazione IRCCS Policlinico; <sup>10</sup>Regione Lombardia

**Introduzione.** RADICI – [www.radici.regione.lombardia.it](http://www.radici.regione.lombardia.it) attua un modello in rete per l'assistenza al paziente diabetico definendo percorsi uniformi e confrontabili, così da rendere misurabile la diversa intensità dei servizi erogati e consentirne la conseguente tariffazione.

**Metodi.** La sperimentazione sul campo è stata attuata su quattro percorsi-tipo: 1) screening rischio diabete; 2) diabete tipo 2 non complicato; 3) diabete tipo 1 e tipo 2 complicato; 4) educazione terapeutica (che coinvolge infermieri e dietisti per gruppi mirati). Obiettivi del progetto sono: migliorare la gestione della patologia, accrescere la responsabilizzazione del paziente e ottimizzare la comunicazione fra MMG e Centro Diabetologico Ospedaliero (CDO). Una cartella clinica accessibile via web (EuroTouch Web personalizzata) e alcuni *device* a supporto facilitano la messa in rete delle informazioni fra tutti i partecipanti, nonché la valutazione dei risultati attraverso indicatori.

**Risultati.** RADICI ha visto il coinvolgimento attivo di 8 CDO e di 12 MMG operanti nella città di Milano. I pazienti coinvolti nei 4 percorsi sono stati rispettivamente 212, 65, 103 e 9 (dati aprile 2008). I risultati preliminari evidenziano che i soggetti positivi allo screening per livelli di glicemia > 100 e < 125 mg/dl sono pari al 34,3% del totale, mentre per valori > 126 mg/dl la percentuale scende al 4,2%. Relativamente agli aspetti organizzativi si sono evidenziati l'interesse dei professionisti coinvolti, l'impatto non sempre facile con la tecnologia messa a disposizione, la necessità di soluzioni condivise per una nuova modalità di gestione/tariffazione del paziente con complicanze.

**Conclusioni.** La brevità del periodo considerato impedisce di trarre conclusioni certe sull'andamento clinico, mentre la presenza di numerosi CDO di elevata qualificazione complica l'articolazione e gestione dei percorsi nel contesto della città di Milano. Per questi motivi, dopo la prima fase sperimentale finanziata fino ad aprile 2008 dal Ministero della Salute (ricerca finalizzata), Regione Lombardia ha deciso un prolungamento regionale finalizzato all'approfondimento delle problematiche emerse e al consolidamento dei risultati ottenuti.

#### Terapia insulinica con microinfusore: esperienza triennale

Puce R, Lovati E, Savulescu I, Magnani L, Vailati A

Clinica Medica I, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia

**Scopo.** Valutazione della nostra esperienza nel trattamento del diabete mellito tipo 1 con l'infusione sottocute continua di insulina attraverso microinfusore (CSII), in termini di compenso glicemico, fabbisogno insulinico e soddisfazione della terapia somministrata.

**Materiale e metodi.** Sono stati valutati 14 pazienti a cui è stato posizionato CSII nel periodo compreso tra settembre 2004 e settembre 2007; hanno un'età media di 34,93 anni, una durata media di malattia di 23 anni e un BMI medio di  $23,68 \pm 3,84$ , in terapia con CSII in media da 11 mesi; presentano all'inizio del trattamento un discreto compenso glicemico (mediana Hb glicata: 7,4%) con un fabbisogno insulinico medio di 35 UI/die. L'instabilità glicemica ha rappresentato il criterio principale per il posizionamento del microinfusore. In due casi è stato posizionato in programmazione di gravidanza. Solo un paziente ha sospeso la terapia per mancata accettazione dello strumento. Sono state valutate Hb glicate e fabbisogno insulinico giornaliero a 3, 6, 9, 12 mesi dall'inizio del trattamento. I dati sono stati analizzati mediante regressione lineare per misure ripetute. A tutti i pazienti è stato somministrato il WHO-DSTQ, questionario disegnato per valutare il grado di soddisfazione della terapia somministrata.

**Risultati.** L'utilizzo del CSII ha determinato una riduzione statisticamente significativa del fabbisogno insulinico giornaliero ( $p = 0,0033$ ) con una lieve riduzione del valore di Hb glicata, che però non ha raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,0646$ ). In particolare nei primi 3 mesi il fabbisogno insulinico si è ridotto di circa 9 UI/die e l'Hb glicata di 0,4%; tali valori si sono mantenuti costanti nei trimestri successivi. I pazienti hanno mostrato di gradire il trattamento con CSII apprezzandone la flessibilità e la comodità. Tutti desiderano proseguire con l'attuale trattamento che raccomanderebbero ad altri pazienti. Hanno lamentato la persistenza di un certo grado di variabilità glicemica, migliorata rispetto alla terapia multi-iniettiva.

**Conclusioni.** La nostra valutazione non si discosta dalle evidenze fornite dalla letteratura, in termini di compenso glicemico e qualità di vita. La terapia con CSII, se supportata da controlli periodici e da un'efficace educazione sanitaria, è un valido strumento per migliorare la qualità di vita del paziente diabetico.

#### Tollerabilità ed efficacia di exenatide in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) in terapia con sulfaniluree e/o metformina

Putignano P

Ambulatorio di Diabetologia, Presidio Territoriale AO San Gerardo di Monza

Exenatide (EXE) (Byetta™), un analogo del GLP-1 somministrabile sc, è stato recentemente introdotto sul mercato in Italia per la terapia del DMT2 nei pazienti in inadeguato controllo glicemico con metformina da sola (MET) o in associazione con secretagoghi (MET + SU). L'azione ipoglicemizzante è la risultante di effetti pancreatici (inibizione del rilascio di glucagone e stimolazione della secrezione insulinica) ed extrapancreatici (rallentamento dello svuotamento gastrico, effetto anoressizzante, riduzione della gluconeogenesi) a cui si associa un significativo e progressivo calo ponderale. Lo studio è stato condotto "in aperto" in pazienti DMT2 con BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> e HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% al fine di documentare la tollerabilità e gli effetti glicemici ed extraglicemici di EXE in una casistica di pazienti in terapia con MET e MET + SU afferenti a un singolo ambulatorio diabetologico. Sono stati studiati 40 pz (16/24 M/F, età 61 aa, range 42-70 aa, durata di malattia 92 ± 11 mesi, BMI 37,8 ± kg/m<sup>2</sup>) di cui 20 in terapia con MET, 19 in terapia con MET + SU e uno in terapia con SU (pz intollerante alla MET) ai quali è stata aggiunta EXE 5 µg bid per

4 settimane e successivamente 10 µg bid. Nausea e vomito di grado lieve/moderato a carattere transitorio sono stati riscontrati in 6 pz mentre altri 8 pz hanno sospeso EXE (6 per vomito e dispepsia severi e 2 per insorgenza di un rash maculo-papulare nella sede di inoculo dopo circa 10 giorni dall'inizio della terapia). Nel periodo di follow-up non si è verificato nessun episodio ipoglicemico maggiore (glicemia < 55 mg/dl). Dopo 16 settimane la permanenza in terapia è stata dell'80% e si è verificata una riduzione significativa del peso corporeo, della circonferenza vita, del BMI e della glicemia basale ( $p < 0,05$  e  $p < 0,005$  rispettivamente a 4 e 16 settimane) sia nel gruppo MET sia in quello MET + SU. In particolare, nei 20 pz che avevano completato il follow-up a 16 settimane, i valori di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti da 8,4% a 6,7% e il peso corporeo da 99,4 a 90,1 kg ( $p < 0,005$  per entrambi). In questo studio *open-label* il trattamento con EXE è stato associato a una discreta tollerabilità generale e a significativo miglioramento dei parametri antropometrici e del compenso glicemico già dopo 4 settimane di terapia. EXE rappresenta una valida opzione terapeutica nei pazienti DMT2 obesi non adeguatamente controllati dalla terapia con MET.

#### Attività fisica agonistica in diabete tipo 1: supremazia della terapia con microinfusore (CSII) rispetto a terapia multi-iniettiva (MDI)

Rocca A, Rumi P, Balzarini B

Unità Operativa Semplice Diabetologia, PO Bassini, Cinisello Balsamo (MI), AO S. Gerardo di Monza

La capacità di adeguare il regime terapeutico (insulina e terapia nutrizionale) per ottenere una partecipazione sicura e di alta performance ad attività sportive è un'importante strategia di management in diabetici tipo 1. Abbiamo seguito negli ultimi 2 anni la preparazione fisica e metabolica di un atleta tipo 1 (B.B.) che svolge attività di fondo (maratona), dapprima in terapia MDI *basal-bolus* quindi CSII. Il dispendio calorico è stato misurato con *Sense Wear Armband* (SWA), sia in allenamento sia in gara. Durante MDI, B.B. ha sempre ridotto la posologia di glargine nei giorni di attività fisica (AF), effettuando carico di carboidrati (CHO) prima di AF (pasto o spuntino senza praticare bolo), ottenendo valori glicemici pre-AF eccedenti il range ottimale per la performance (100-180 mg/dl), che si riducevano però rapidamente durante sforzo (frequenti episodi ipoglicemici, con successivi rimbalzi dopo AF per verosimile insulino-carenza concomitante a iperproduzione di lattato muscolare). B.B. ha sempre assunto, per il reintegro energetico, CHO a rapido assorbimento (zuccheri semplici) durante allenamenti brevi (< 90'); utilizzando miscele di fruttosio, maltodestrine e glucosio, aminoacidi ramificati, creatina, sali minerali e proteine nelle sessioni di resistenza. Da febbraio 2008 B.B. è passato a utilizzare CSII (microinfusore Accu-Chek Spirit Roche) con nettissimo miglioramento della gestione glicemica sia in allenamento sia in gara. È stato possibile infatti bilanciare correttamente il carico di CHO pre-AF, evitando sia le iperglicemie oltre target pre-gara sia i *rebound* post-gara, così come gli episodi ipoglicemici durante AF protratta. È stata applicata una riduzione dell'80% del basale da 2 ore prima dell'AF, con sospensione dell'infusione durante esercizio e bolo di correzione allo stop di AF; successivo ripristino di normale flusso basale al termine di AF e ulteriore riduzione del 50% dopo 2-4 ore, protratta per circa 10 ore. Risultati principali (MDI vs CSII): HbA<sub>1c</sub> 6,9 → 6,6; glicemia media 153 → 129; d.s. 65 → 52; LBG1 1,5 → 3,5; HBGI 6,8 → 2,1; % glicemia a target 33,3% → > 50%; SMBG 4/die → 10/die; posologia insulinica giornaliera media: 45 UI/die → 30 UI/die. Durante la maratona di Milano (dicembre 2007 - MDI) B.B. ha terminato la gara in 4 h, 48' e 32", consumando 3124 Kcal, pari a 8,31 METs medi, per un totale di 42.753 passi. Entro l'autunno B.B. parteciperà alla maratona con CSII.

### Variazioni del flusso basale notturno nella terapia con microinfusore (CSII) in diabete tipo 1: esiste davvero il fenomeno dell'alba?

Rocca A, Rumi P, Balzarini B

Unità Operativa Semplice Diabetologia, PO Bassini, Cinisello Balsamo (MI), AO S. Gerardo di Monza

La terapia insulinica sc continua con microinfusore (CSII) rappresenta, anche secondo le più recenti linee guida internazionali, il gold standard del trattamento in diabetici tipo 1 che presentano: frequenti e imprevedibili ipoglicemie o un cattivo compenso ( $HbA_{1c} > 8,5$ ) nonostante terapia insulinica sc multi-iniettiva (MDI) ben condotta (*basal-bolus* con analoghi rapidi e *long-acting*; educazione terapeutica strutturata; SMBG con appropriato aggiustamento delle dosi di insulina; formazione dietetica all'utilizzo del *counting* dei carboidrati). Tra le indicazioni al passaggio a CSII ve ne sono almeno altre 2: l'ampia variabilità glicemica e il "fenomeno dell'alba", che ha rappresentato una delle più frequenti motivazioni per CSII nell'era "pre-analoghi", perdendo successivamente buona parte dell'importanza conseguita. Presso la nostra UO ci occupiamo di CSII dal 2001; seguiamo attivamente 91 diabetici tipo 1, di cui 39 sono in trattamento con microinfusore (41% del totale; M 16, F 23; età 19-68; BMI 21,2-36,8). Abbiamo analizzato i profili basali di tutti i 39 pz in CSII (range di flusso medio da 0,4 UI/h a 2,7 UI/h: 10,2% < 12 UI/24 h; 28,2% < 18 UI/24 h; 15,4% < 24 UI/24 h; 38,5% < 36 UI/24 h; 7,7% > 36 UI/24 h). Scopo della nostra valutazione era individuare quale fosse l'effettiva prevalenza di "fenomeno dell'alba" (FA: desunto dalla necessità di maggior infusione insulinica nella notte dalle ore 3 al risveglio) rispetto al "fenomeno della notte" (FN: necessità di flusso basale maggiore dalle ore 23 alle 3). **Risultati.** FA: 8 pz - 20,5%; FN: 22 pz - 56,4%; 9 pz (23,1%) non hanno evidenziato variazioni significative del trend di flusso basale nelle ore notturne. L'analisi delle variazioni del profilo basale (+0,2 → +1,7 UI/h), accompagnata dalla registrazione di punti glicemici notturni dalle ore 24 alle ore 5-6 (per escludere ipoglicemie asintomatiche), ci ha permesso di evidenziare un'elevata (e insospettata) percentuale di pz che hanno la maggior richiesta insulinica non nelle ore dell'alba, come usualmente indicato in letteratura, ma a partire dalla tarda serata (ore 23) fino alle prime ore della notte (3-4). Questa osservazione, che necessita di conferma con analisi più sistematiche, potrebbe modificare in parte la gestione del trattamento dei pazienti tipo 1 non solo in CSII, ma anche in MDI (bolo con analogo rapido *bed-time*?).

### Degenza ospedaliera per le persone con diabete: un percorso di cura mirato all'interno del PO Bassini di Cinisello Balsamo

Rocca A<sup>1</sup>, Rumi P<sup>1</sup>, Balzarini B<sup>1</sup>, Cacopardo L<sup>2</sup>, Carini L<sup>2</sup>, De Blasi A<sup>3</sup>, Di Marino O<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Semplice Diabetologia, <sup>2</sup>Unità Operativa Complessa Medicina, <sup>3</sup>Dietista coordinatrice, <sup>4</sup>Direttore Sanitario, PO Bassini, Cinisello Balsamo (MI), AO S. Gerardo di Monza

In seguito alla partecipazione al Corso residenziale di formazione AMD dal titolo "La gestione della persona con diabete mellito nel periodo di degenza in ospedale: dall'accoglienza alla dimissione" (Pilzone, 1-2/10/2007), dall'ottobre 2007 è stato attivato ufficialmente, all'interno del Dipartimento Medico del nostro PO, un gruppo di lavoro (GdL) interdisciplinare coordinato dal responsabile dell'UOS Diabetologia, composto da medici e IP, in rappresentanza di tutte le divisioni di degenza dell'area medica (medici-

na, cardiologia, geriatria, nefrologia, neurologia e medicina riabilitativa), oltre alla dietista coordinatrice del nostro PO.

Lo **scopo** principale del GdL è di uniformare le modalità di trattamento nella gestione del diabetico ricoverato, realizzando uno specifico PDTA. L'attività del GdL è stata organizzata tramite incontri di lavoro mensili.

Gli **obiettivi** del GdL sono: creare uniformità di trattamento per il paziente (schemi terapeutici, monitoraggio glicemico); verificare gli esiti dei protocolli adottati (miglioramento del controllo metabolico; frequenza episodi ipoglicemici); valorizzare la terapia medica nutrizionale; ottimizzare la gestione del pasto (particolarmente per i pazienti a dieta speciale); garantire interventi educativi mirati (dieta/autocontrollo/terapia insulinica); raccogliere dati di prevalenza sui diabetici ricoverati.

**Risultati.** Sono stati prodotti e condivisi i seguenti protocolli: modalità di passaggio alla terapia insulinica intensificata e utilizzo del fattore di correzione; schemi di gestione dell'ipoglicemia; indicazioni per la gestione dell'iperglicemia di primo riscontro. Nel mese di dicembre 2007 sono stati effettuati corsi sull'utilizzo degli iniettori a penna per la somministrazione della terapia insulinica nei reparti di area medica del PO (a cura del personale UOS Diabetologia). È stata anche realizzata un'azione di miglioramento per la gestione (verifica e controllo) dei glucometri nei reparti di degenza. Sono state elaborate istruzioni operative per la richiesta di interventi addestrativi-educativi per i pazienti in dimissione, da effettuarsi a cura del personale IP UOS Diabetologia e del Servizio Dietetico. Un'analoga esperienza verrà successivamente progettata per l'area chirurgica e per l'area critica entro il 2009.

### Il sistema di monitoraggio continuo della glicemia nei soggetti sani: risultati di uno studio pilota

Salvadeo SAT, Maffioli P, Ferrari I, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccini MN, Gravina A, Tinelli C, Derosa G

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

**Scopo.** Il sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGMS) è un'opportunità che si sta sempre più affinando per comprendere meglio le alterazioni nel metabolismo glucidico sia nei pazienti diabetici, sia nei soggetti sani. In questo studio abbiamo presentato i risultati di un monitoraggio continuo della glicemia su di un breve periodo in 15 soggetti sani.

**Materiale e metodi.** A questo studio hanno partecipato 18 soggetti adulti e sani, 12 femmine e 6 maschi. Ogni soggetto si è sottoposto a un monitoraggio continuo della glicemia per 24 ore e sono stati rilevati 24 valori glicemici misurati attraverso un riflettometro durante le loro comuni attività quotidiane.

**Risultati.** Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra le misurazioni con CGMS e le letture al riflettometro. Nei soggetti studiati la media dei livelli glicemici aumenta con l'età e in particolare abbiamo riscontrato un aumento di 0,50 mg/dl della concentrazione di glucosio per ogni anno di età. Per quanto riguarda il sesso, i maschi hanno presentato una media di valori glicemici superiore del 4,63% rispetto alle donne. In entrambi i gruppi è stato osservato un aumento della concentrazione di glucosio dell'1,16% per ogni unità ( $kg/m^2$ ) di indice di massa corporea (BMI). Tutti i soggetti hanno presentato concentrazioni di glucosio entro i limiti stabiliti di normalità per il 91% della durata totale del monitoraggio.

**Conclusioni.** I nostri risultati suggeriscono che studi a lungo termine su gruppi più numerosi di pazienti monitorati con CGMS potrebbero essere utili per capire meglio se il BMI, i fattori di stress quotidiani legati al lavoro o a motivi psicologici o ad altri

fattori possano influenzare quotidianamente la glicemia basale e se queste alterazioni non patologiche possano essere correlate allo sviluppo di disordini del metabolismo glucidico.

### Il follow-up del diabete gestazionale come strumento per la prevenzione del diabete mellito

Savulescu I, Lovati E, Puce R, Magnani L, Vailati A

Clinica Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Scopo dello studio.** Valutare l'incidenza di alterazioni della tolleranza glucidica nel post-parto in donne con pregresso diabete gestazionale (GDM) e individuare caratteristiche di questa popolazione predittive per il successivo sviluppo di diabete mellito.

**Materiale e metodi.** Sono state oggetto di valutazione le donne seguite presso la nostra UO per diabete gestazionale dal 2004 alla fine del 2006. I controlli di OGTT 75 g sono stati eseguiti a 3 mesi, 1 anno, 2 e 3 anni dal parto e sulla base del risultato del test le pazienti sono state suddivise in 3 gruppi: normotolleranti (NT), diabetiche (DM), ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT). Alle pazienti con IGT è stato proposto un protocollo terapeutico di prevenzione dell'eventuale evoluzione verso un franco diabete mellito. Sono stati confrontati parametri riguardanti caratteristiche pregestazionali (familiarità per DM, sovrappeso) e correlati alla gravidanza complicata da GDM (diagnosi precoce, necessità di trattamento insulinico) del gruppo DM rispetto al gruppo NT, al fine di individuare eventuali fattori predittivi per lo sviluppo di alterazioni del metabolismo glucidico.

**Risultati.** A tre anni dal parto la valutazione complessiva, eseguita su 84 delle 160 donne totali con GDM, ci ha permesso di individuare 9 casi di DM (2 DM di tipo 1 e 7 DM di tipo 2) e 10 casi di IGT. Il calcolo statistico ha documentato un'incidenza di DM di 11,21 nuovi casi/100 persone/anno, mentre l'incidenza complessiva di alterazioni della tolleranza glucidica (DM + IGT) è risultata pari a 23,67 nuovi casi/100 persone/anno. L'applicazione del test chi-quadro e del *long-rank* test ci ha permesso di rilevare, come caratteristiche predittive di un'evoluzione patologica a distanza, il trattamento insulinico ( $p > \chi^2 = 0,0072$ ) e la diagnosi precoce del GDM, intesa sia come settimana di gestazione (settimana media 24 w vs 28 w) sia come modalità di diagnosi (riscontro di GDM alla minicurva;  $p > \chi^2 = 0,0017$ ).

**Conclusioni.** Circa un quarto delle pazienti affette da GDM andrà incontro a un'alterazione della tolleranza glucidica nei primi tre anni post-parto, l'incidenza DM riguarderà almeno il 10% delle pazienti e alcune caratteristiche della gravidanza complicata da GDM possono predire una successiva evoluzione verso il diabete irreversibile.

### Maggiori alterazioni di marker infiammatori e di disfunzione endoteliale caratterizzano l'aterosclerosi coronarica, mentre un maggior stato protrombotico e di attivazione piastrinica è presente nella vasculopatia carotidea

Setola E<sup>1</sup>, Monti LD<sup>1</sup>, Lucotti P<sup>1</sup>, Galluccio E<sup>1</sup>, Oldani M<sup>1</sup>, Pala MG<sup>3</sup>, Rossodivita A<sup>3</sup>, Comola M<sup>4</sup>, Poggi A<sup>4</sup>, Marrocco-Trischitta M<sup>3</sup>, Costa S<sup>1</sup>, Fontana B<sup>1</sup>, Loi C<sup>1</sup>, Chiesa R<sup>2,3</sup>, Comi G<sup>2,4</sup>, Bosi E<sup>1,2</sup>, Alfieri O<sup>2,3</sup>, Piatti PM<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, <sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, <sup>3</sup>Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, <sup>4</sup>Dipartimento Neurologico, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Sono stati studiati 66 pazienti affetti da cardiopatia ischemica asintomatica (gruppo 1) e 88 pazienti affetti da vasculopatia carotidea (gruppo 2) per valutare quali alterazioni metaboliche, ormonali e infiammatorie siano caratteristiche della malattia aterosclerotica coronarica rispetto a quella carotidea. Il gruppo 1 presentava anamnesi negativa per eventi vascolari in altri distretti e, in particolare, con ecocolordoppler carotideo negativo per lesioni aterosclerotiche a rischio di stenosi, e il gruppo 2 presentava anamnesi negativa per eventi vascolari coronarici ed ECG negativo. Tutti i pazienti presentavano anamnesi negativa per diabete mellito di tipo 2. È stata valutata la funzionalità endoteliale e marker circolanti di infiammazione e tutti i soggetti sono stati sottoposti a OGTT con valutazione dei livelli glicemici, insulinemici, di acidi grassi liberi (FFA) e di NOx. I livelli glicemici a digiuno ( $p < 0,01$ ), l'indice HOMA-IR ( $p < 0,003$ ) e i livelli di NOx ( $p < 0,001$ ) erano significativamente elevati nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2. Inoltre, i livelli di IL-6 ( $p < 0,02$ ), di TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) e il rapporto leptina/adiponectina ( $p < 0,03$ ) risultavano significativamente aumentati nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2. Al contrario, i livelli di CD40L ( $p < 0,05$ ), di ICAM-1 ( $p < 0,03$ ), di P-selettina ( $p < 0,03$ ) e di RANTES ( $p < 0,03$ ) erano significativamente elevati nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1. La valutazione dei livelli glicemici 2 ore post-carico di glucosio ha mostrato che solo il 26,5% del gruppo 1 era NGT rispetto al 44,5% riscontrato nel gruppo 2 ( $p < 0,05$ ). Il gruppo 1 presentava una risposta IGT nel 40,5% e una risposta diabetica nel 33% dei soggetti. Il gruppo 2 presentava una risposta IGT nel 35% e una risposta diabetica nel 20% dei soggetti. I livelli di FFA durante il carico orale di glucosio risultavano significativamente più elevati nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 ( $p < 0,01$ ), suggerendo un maggiore difetto dell'attività antilipolitica dell'insulina nei pazienti coronaropatici. In conclusione, nell'aterosclerosi coronarica, l'insulino-resistenza e l'alterata tolleranza correlano con uno stato proinfiammatorio e di disfunzione endoteliale più marcati. Uno stato protrombotico e una maggiore attivazione piastrinica sembrano essere maggiormente presenti nei pazienti affetti da vasculopatia carotidea.

### Impatto psicologico al momento della diagnosi di diabete di tipo 2: valutazione caratteristiche psicologiche e reazione del paziente

Spotti E, Ruggeri P

UO Centro Diabetologico, Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona

**Premessa.** Nella malattia diabetica gli aspetti psicologici rivestono un ruolo rilevante nella gestione della patologia e nella compliance terapeutica. Il diabete è una malattia che richiede cambiamenti nello stile di vita e l'utilizzo continuativo di farmaci, e condiziona in modo rilevante la vita quotidiana di chi ne è affetto. L'importanza della valutazione psicosociale nella cura della malattia diabetica è stata dimostrata.

**Scopo dello studio.** Con questo studio si è cercato di indagare l'impatto della diagnosi di diabete sulla qualità di vita e di descrivere l'adattamento alla malattia e l'influenza della diagnosi in termini di ansia, depressione.

**Materiale e metodi.** Sono stati indagati in modo consecutivo 100 soggetti, 43 femmine e 57 maschi con nuova diagnosi di diabete tipo 2 afferenti presso il centro diabetologico. I pazienti erano di nazionalità italiana, d'età < 65 anni, con nessuna patologia cronica concomitante e/o di tipo psichiatrico al momento della diagnosi. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a distanza di due mesi alla valutazione dello stato d'ansia e depressione mediante l'utilizzo del test psicometrico Zung test e a valutazione della qualità di vita mediante l'utilizzo della scala di Likert a 5 punti.

**Risultati.** I questionari utili per la valutazione sono stati 83, 33 femmine e 50 maschi. Per 17 pazienti il test è stato invalidato, per risposte incomplete. Nel gruppo di soggetti diabetici testati il 5% presentava allo Zung test livelli di depressione moderata e un 57% di depressione lieve e il 5% d'ansia moderata. La percezione che i pazienti presentavano della loro qualità di vita è risultata nell'8% povera, nell'1% scarsa, nel 76% buona.

**Conclusioni.** I dati suggeriscono l'importanza della valutazione psicologica nella gestione del diabete. I pazienti evidenziano la loro fragilità alla diagnosi. Una valutazione preliminare psicologica e della condizione sociale dovrebbe essere inclusa nella gestione del diabete e inserita nelle cure abituali. I risultati ci hanno indicato che i pazienti che presentano risultati positivi per ansia/depressione, richiedono un percorso di cura fin dall'inizio per gestire le reazioni psicologiche nel periodo di adattamento alla diagnosi e guidarli all'accettazione attiva della malattia.

#### Il calcolo dei carboidrati a supporto della terapia insulinica nella gestione del diabete di tipo 1 in età pediatrica

Viscardi M, Piscopo MA, Rigamonti A, Biffi V, Frontino G, Zelaschi R, Bonfanti R, Meschi F, Chiumello G

Centro di Endocrinologia Pediatrica e dell'Adolescenza, Istituto Scientifico H San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

Il mezzo per ottenere una stabilizzazione glicometabolica nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 è una terapia intensiva, sia essa praticata mediante CSII sia mediante MDI di analogo rapi-

do e lento dell'insulina, con l'adozione di schemi alimentari meno rigidi, con libertà di assumere alimenti nella quantità desiderata non perdendo di vista le giuste proporzioni fra le classi di alimenti. Un approccio dietetico poco diffuso nella pratica clinica è il "calcolo dei carboidrati" (CdC), basato sulla constatazione che la glicemia dopo un pasto misto è dovuta al quantitativo di carboidrati del pasto, così come il fabbisogno insulinico preprandiale. Questo consente un più preciso adeguamento insulinico a fronte di variazioni importanti di assunzione di zuccheri.

**Obiettivo.** Verificare se il CdC, oltre a migliorare la qualità di vita soggettiva dei pazienti, compatti effetti glicometabolici positivi. Confronto tra: HbA<sub>1c</sub>, media glicemica, glicemie medie postprandiali e BMI nei tre mesi antecedenti e nei tre mesi successivi l'applicazione del CdC da parte di due gruppi di pazienti sotto la supervisione del diabetologo e della dietista. Il primo composto da 8 pazienti (età media 12,6 aa, 6 F e 2 M, durata malattia 4,3 aa), in terapia MDI con analogo rapido e analogo lento dell'insulina, il secondo composto da 30 pazienti (età media 11 aa, 16 F e 14 M, durata malattia 6 aa 3 mesi) in terapia con CSII. Dopo soli tre mesi di applicazione del CdC si è evidenziata una significativa ( $p < 0,01$ ) riduzione dell'emoglobina glicosilata in entrambi i gruppi (7,58% vs 7,18% e 7,69% vs 6,99%) e una riduzione della glicemia media nel gruppo di CSII (171 vs 157 mg/dl). Non statisticamente significativa la riduzione della glicemia nel postprandiale. A differenza di quanto viene segnalato in letteratura, nel nostro studio non abbiamo evidenziato un significativo incremento del BMI (rispettivamente 20,38 vs 20,63 e 19,30 vs 19,73 kg/m<sup>2</sup>). Il CdC, oltre a fornire maggiori informazioni sulla corretta alimentazione, determina benefici glicometabolici a breve termine.