

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

XV Congresso Interassociativo AMD-SID Sezione Lombardia

Milano, 23-24 ottobre 2009

Comitato Scientifico: A. Girelli, P.M. Piatti

Prefazione

Il diabete mellito è una patologia cronica, a elevata prevalenza nella popolazione italiana, con una elevata mortalità. In questi ultimi anni il rapido sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche per trattare questa malattia rende necessario un continuo aggiornamento della classe medica al fine di incrementare la percentuale di pazienti adeguatamente trattati e ridurre i costi già molto onerosi e sempre più in aumento rispetto alla popolazione non diabetica.

La ripartizione dei costi tra le diverse complicanze legate al diabete evidenzia che le complicanze cardiovascolari ne ricoprono almeno l'80%. Nonostante si convogliino molte risorse economiche per questa malattia, la presenza del diabete mellito rimane comunque un fattore prognostico negativo e indipendente per morbilità e mortalità rispetto ai soggetti non diabetici.

I risultati sopraesposti mettono in luce quanto il paziente affetto da diabete mellito abbia una prognosi sfavorevole rispetto al paziente non diabetico al punto che viene considerato a rischio per la comparsa di eventi cardiovascolari alla pari di un paziente non diabetico in cui un evento cardiovascolare maggiore si sia già presentato. Inoltre, in presenza di livelli di emoglobina glicosilata elevati, indice di un cattivo controllo glicemico a medio termine, il rischio per la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori e l'evoluzione di lesioni microangiopatiche aumentano in modo esponenziale.

Lo scopo di questo convegno è quello di fornire una revisione aggiornata di tutti gli aspetti clinici della malattia cardiovascolare nei diabetici di tipo 1 e di tipo 2, approfondendo i rapporti tra diabete, aterosclerosi, macro- e microangiopatia grazie alla partecipazione di esperti cardiologi, cardiocirurghi e diabetologi. Con questi esperti il convegno esaminerà la malattia diabetica anche in rapporto ai meccanismi patogenetici e ai fattori di rischio (ipertensione, dislipidemia) fornendo i dati più aggiornati su epidemiologia, eziopatogenesi, diagnostica, terapia farmacologica e chirurgica. Inoltre, un importante obiettivo del convegno è quello di condividere degli algoritmi terapeutici che possano essere utilizzati nella pratica clinica nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

Infine, il convegno approfondirà con i responsabili delle principali istituzioni sanitarie lombarde la malattia diabetica alla luce della sua crescente rilevanza socio-sanitaria.

Angela Girelli, PierMarco Piatti

Relazioni

Controllo della glicemia e prevenzione della macroangiopatia diabetica. Tra dubbi e certezze

Cavallo Perin P, Leoncini P

Il diabete si associa a un aumentato rischio cardiovascolare che risulta in buona parte spiegato dall'aggregazione nello stesso paziente di una costellazione di fattori di rischio: iperglicemia, dislipidemia, ipertensione, sovrappeso-obesità. L'eccesso di eventi cardiovascolari è implicato sia nella mortalità più precoce sia nella ridotta qualità di vita del paziente diabetico. Nonostante l'ottimizzazione del compenso glicemico sia vantaggiosa sulle complicanze microvascolari, nei pazienti con diabete di tipo 2 non si è dimostrata efficace nel ridurre in modo clinicamente rilevante il rischio cardiovascolare, a eccezione che nel sottogruppo di pazienti sovrappeso trattati con metformina nell'UKPDS. Anche i vantaggi dell'ottimizzazione del compenso glicemico nel paziente con diabete di tipo 2 in "condizioni acute" come l'infarto miocardico sono ancora controversi.

I risultati degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT, RECORD di recente pubblicati, offrono un'importante occasione di riflessione e richiedono un'interpretazione critica. Come suggerito dallo studio STENO 2, l'intervento combinato sui vari fattori di rischio cardiovascolare è in grado di ridurre in modo clinicamente rile-

vante gli eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2; tuttavia, in questo studio, l'ottimizzazione del compenso glicemico di per sé fornisce un contributo verosimilmente più modesto rispetto a quello derivato dall'intervento sulla dislipidemia e sulla pressione arteriosa e dal trattamento con ASA. In attesa di nuovi risultati, l'obiettivo del compenso glicemico nel diabete di tipo 2 rimane quello di mantenere i migliori livelli di $HbA_{1c} < 7\%$ compatibili con il più basso rischio di ipoglicemia nel singolo paziente.

L'assistenza al paziente diabetico in Lombardia: quali modelli, quali esiti

Cimino A

Negli ultimi anni si è assistito a un aumento vertiginoso del numero di persone affette da diabete che, secondo le stime dell'OMS, nel 2025 saranno 380 milioni. Solo pochi Paesi sono pronti ad affrontare quest'emergenza e i relativi effetti sulla popolazione. Per fornire agli operatori sanitari, alle associazioni di pazienti, ai politici, alle istituzioni e ai media informazioni preziose su come migliorare la qualità delle cure contro il diabete, diminuire le complicanze a esso legate, prolungare l'aspettativa di vita media delle persone che ne soffrono e ridurre i costi sia in termini sanitari sia umani, è indispensabile poter raccogliere i dati relativi alle dimensioni della pandemia del diabete per essere in grado di indicare le possibili soluzioni che ne

possono arginare gli effetti. Gli standard di cura del diabete, tra cui quelli italiani, indicano chiaramente quali sono gli obiettivi da raggiungere. L'analisi dei dati relativi alla realtà assistenziale italiana e regionale mostra un profondo scostamento da questi obiettivi, uno dei motivi potrebbe essere ricercato nei diversi modelli assistenziali su cui è articolata e sviluppata l'assistenza ai pazienti diabetici. La relazione si propone di poter ricercare su quali modelli debba evolvere l'assistenza diabetologica per poter ridurre sempre di più il *gap* tra lo standard ideale e la realtà. Si descriverà poi quali risultati si siano ottenuti sia nella realtà italiana, sia nella regione Lombardia e si valuteranno le difficoltà al raggiungimento del buon controllo. A chiusura si cercherà di individuare quale possa essere l'evoluzione dell'assistenza diabetologica, da implementare nella nostra realtà regionale.

Rivascolarizzazione percutanea del paziente diabetico con cardiopatia ischemica

Ettori F

Il paziente diabetico presenta una rapida progressione della malattia aterosclerotica coronarica con aumentato rischio di infarto (IMA) e morte. La terapia della coronaropatia diabetica deve considerare da un lato la scelta della rivascolarizzazione (angioplastica-chirurgia) e dall'altro l'ottimizzazione della terapia medica, includendo lo stile di vita, il controllo glicemico e la prevenzione secondaria.

Il ruolo dell'angioplastica (PTCA) si sta definendo attraverso studi randomizzati. Nei pazienti diabetici la sopravvivenza dopo intervento di bypass (CABG) risulta superiore a quella dopo PTCA convenzionale a breve e a lungo termine fino a 10 anni (studio BARI). Di recente, la PTCA con impianto di stent a rilascio di farmaco ha mostrato una ridotta risteseosi anche nei diabetici, che spesso presentano lesioni sfavorevoli e allungate in vasi di piccolo calibro. Nei pazienti a elevato rischio per malattia del tronco comune della coronaria sinistra e malattia dei 3 vasi coronarici, lo studio SYNTAX mostra una maggiore incidenza di ristenoosi dopo impianto di stent medicati con necessità di nuova rivascolarizzazione a un anno, ma non evidenza differenze significative di morte o infarto nei pazienti sottoposti a PTCA rispetto al gruppo CABG. I recenti dati dello studio BARI 2D supportano l'idea che il paziente diabetico deve ricevere una terapia – medica o di rivascolarizzazione – tagliata in base al rischio clinico e angiografico al fine di ridurre la mortalità al follow-up.

La tecnologia nella gestione del DMT1

Grassi G

Il diabetologo, sempre più frequentemente, negli ultimi anni, sia nella pratica clinica quotidiana sia nell'attività di ricerca, ha avuto possibilità di applicazione delle tecnologie emergenti, in particolare nella terapia del diabete di tipo 1 (DMT1). L'elemento più coinvolgente è la corsa verso la realizzazione di quello che sembrava una pura chimera, il pancreas artificiale, che ha subito nell'ultimo quinquennio una brusca accelerazione; ed è verosimile ipotizzare che, nei prossimi dieci anni, in attesa di una soluzione biologica definitiva, la *new technology* "colonizzerà" sempre più diffusamente ogni ambito della pratica diabetologica.

Diversi sono gli ambiti di applicazione di tecnologie nella cura del diabete di tipo 1:

- tecnologie per il raggiungimento e il mantenimento del buon controllo glicemico (monitoraggio continuo della glicemia, infusione continua sottocutanea o intraperitoneale d'insulina);

- algoritmi di controllo dell'infusione insulinica sulla base dei dati ottenuti dal monitoraggio continuo della glicemia;
- metodologie per la somministrazione di insulina attraverso vie alternative (orale, inalatoria);
- utilizzo e promozione di internet e della telefonia mobile come mezzo di scambio di informazioni fra gli operatori sanitari e i pazienti (telemedicina);
- accuratezza e affidabilità dei sistemi di supporto decisionale per i pazienti insulino-trattati;
- accuratezza e affidabilità dei sistemi per l'autocontrollo glicemico domiciliare (glucometri).

Questi diversi aspetti della gestione terapeutica del DMT1 presentano un forte investimento tecnologico e in particolare stiamo assistendo a un rapido sviluppo e diffusione dei sistemi per il monitoraggio in continuo della glicemia con evidenze iniziali da alcuni trial del vantaggio derivante dal controllo della malattia diabetica. Si pongono quindi diversi problemi a seguito delle nuove tecnologie: la selezione dei pazienti, lo sviluppo delle competenze da parte dei team curanti, l'istruzione dei pazienti e non ultimo il problema relativo alla sostenibilità economica delle tecnologie.

Attività fisica nel diabete mellito di tipo 1: un problema o una risorsa in più?

Lepore G

L'attività fisica, praticata in condizione di adeguata insulinizzazione, migliora in acuto il compenso metabolico e il quadro lipidico nel diabete di tipo 1. Più contrastanti sono i dati sull'effetto cronico: gli studi che hanno valutato l'impatto dell'esercizio fisico aerobio sull'emoglobina glicosilata non hanno avuto risultati univoci. Studi in adulti e bambini con diabete di tipo 1 hanno dimostrato che l'incremento dell'attività fisica riduce i livelli di LDL colesterolo e della PA diastolica ed eleva il livello di HDL colesterolo, migliorando il profilo di rischio cardiovascolare. Indiscutibili e documentati sono i vantaggi psicologici conseguenti all'attività fisica per quel che concerne il miglioramento della qualità della vita, il rafforzamento dell'autostima, l'affrancamento dal senso di limitazione prodotto dalla malattia cronica e la motivazione all'autogestione. Prima di cominciare un programma di attività fisica è necessaria la valutazione delle complicanze micro- e macroangiopatiche che potrebbero essere influenzate negativamente dall'esercizio fisico (coronaropatia, arteriopatia periferica, retinopatia proliferante, neuropatia periferica, neuropatia autonoma). I pazienti privi di complicanze e in accettabile compenso glicemico possono svolgere tutti i tipi di attività fisica, dalle forme più lievi fino alle attività agonistiche professionistiche. Un aspetto cruciale della gestione dell'attività fisica nel diabete di tipo 1 è l'automonitoraggio della glicemia in occasione di tale attività e l'elaborazione di tali dati per migliorare le prestazioni e incrementare la sicurezza, aggiustando in maniera conseguente il regime terapeutico (insulina, alimentazione). Ciò permette una significativa riduzione del rischio di ipoglicemia, che è la principale barriera alla pratica dell'attività fisica nei pazienti con diabete di tipo 1. A tal riguardo può svolgere un ruolo importante la somministrazione sottocutanea continua d'insulina con microinfusore.

Rivascolarizzazione chirurgica nel paziente diabetico

Menicanti L

La rivascolarizzazione nei pazienti diabetici presenta risultati inferiori alla rivascolarizzazione in pazienti non diabetici. Questo per

diverse ragioni; normalmente i pazienti diabetici presentano un'età più avanzata, spesso hanno una FE ridotta, la funzione renale è depressa e molto spesso sono pazienti anemici. Dal punto di vista coronarico presentano una diffusione della malattia più importante rispetto ai non diabetici. Nei differenti calcolatori di rischio chirurgico il diabete ha un impatto piuttosto basso sulla mortalità, tanto da non essere considerato un fattore di rischio chirurgico da parte dell'Euroscore. In un'analisi originale su 6229 pazienti operati nel nostro centro il diabete è fattore di rischio per danni neurologici e per insufficienza renale, ma non per la mortalità. La qualità dei vasi molto spesso è cattiva con lesioni diffuse. Dai dati pubblicati in letteratura è ben dimostrata la necessità di ottenere una rivascularizzazione completa; il tipo dunque di anastomosi può essere cruciale in questo gruppo di pazienti; riteniamo che bypass di tipo sequenziali siano la risposta adeguata alla necessità di eseguire rivascularizzazioni complete su coronarie diffusamente malate. I dati disponibili in letteratura sulla rivascularizzazione in pazienti diabetici generalmente sono favorevoli alla rivascularizzazione chirurgica. I dati recentemente pubblicati dal Syntax Trial possono dare importanti indicazioni sull'ottimale tecnica di rivascularizzazione. Il Syntax ha chiaramente dimostrato che la diffusione della malattia (Syntax score > 22) è una controindicazione all'uso delle PCI dal momento che gli eventi negativi sono nettamente superiori rispetto alla rivascularizzazione chirurgica.

In conclusione con i dati disponibili attualmente la rivascularizzazione chirurgica sembrerebbe essere la tecnica migliore in termini di risultati a breve e lungo termine.

Novità nella diagnosi e nella terapia del diabete in gravidanza

Torlone E

Il diabete gestazionale (GDM), non adeguatamente trattato, comporta rischi rilevanti sia per la madre (maggior rischio di ipertensione gestazionale e di TC) sia per il feto e il neonato (incidenza aumentata non solo di macrosomia, ma anche di altre complicazioni conseguenti a iperinsulinizzazione in utero, quali iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia). In considerazione di queste possibili conseguenze sull'esito della gravidanza, la diagnosi di GDM rappresenta una questione di notevole rilevanza, non solo per lo specialista, ma anche per quelle figure professionali (medico di medicina generale, ginecologo ecc.) che si occupano quotidianamente della salute della gestante. Oltre a questo, la frequente evoluzione materna verso forme di diabete mellito di tipo 2 negli anni successivi a una gravidanza complicata da GDM, fa della diagnosi di alterata tolleranza glucidica in gravidanza un'importante occasione di prevenzione secondaria, o addirittura primaria, della malattia diabetica, che da sola giustificerebbe il ricorso a programmi estesi di screening.

Nel campo dei rapporti fra diabete e gravidanza, quello della diagnosi del GDM è sempre stato un argomento estremamente controverso. L'HAPO Study dovrebbe dare una risposta ai quesiti in essere. Infatti, l'ipotesi alla base dello studio è quella di definire un unico test di diagnosi e screening per il GDM non diverso da quello utilizzato nella diagnosi di diabete nella popolazione generale al fine di standardizzare in modo univoco la procedura diagnostica; inoltre, i criteri diagnostici sono stati valutati non più sul rischio da parte della madre di sviluppare diabete come è stato per i criteri di O'Sullivan e Carpenter e Coustan quanto sugli outcome del neonato (ipoglicemia alla nascita, macrosomia e TC). I dati preliminari attualmente disponibili indicano che non vi è un valore soglia per la diagnosi, ma che all'aumento progressivo della glicemia corrisponde un incremento di complicità per il neonato.

Nuove prospettive terapeutiche della microangiopatia diabetica nel paziente con DMT 2

Trevisan R

È ormai dimostrato che l'uso di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e antagonisti-recettoriali dell'angiotensina II) sono in grado di rallentare la progressione della nefropatia diabetica sia nella fase iniziale (microalbuminuria) sia nella forma conclamata. Non ci sono ormai dubbi che il buon controllo glicemico gioca un ruolo essenziale nella prevenzione e nel trattamento della fase iniziale della nefropatia diabetica.

Nonostante però tutto questo, un numero ancora elevato di pazienti diabetici presenta danno renale con aumentato rischio non solo di insufficienza renale terminale, ma anche di mortalità cardiovascolare precoce. Grazie alle sempre maggiori conoscenze sulla patofisiologia della nefropatia diabetica, sono in sviluppo nuove terapie. Tra queste è già dimostrata l'efficacia di aliskiren, un nuovo inibitore della renina, nel ridurre la proteinuria e migliorare la funzione renale nei diabetici di tipo 2 con nefropatia conclamata. Anche se non ci sono studi a lungo termine, i dati nel breve periodo sono promettenti e probabilmente l'associazione di aliskiren con sartanico potrebbe presto diventare la terapia ottimale del paziente proteinurico. Sulla base di studi condotti in modelli animali, sia la piridoxamina, un nuovo agente che inibisce la formazione dei prodotti avanzati di glicazione, sia la robuxistaurina, un inibitore della protein C chinasi, promettono di agire sui meccanismi patogenetici della nefropatia rallentando o impedendo il danno renale derivato dall'iperglicemia cronica. Al momento gli studi clinici non hanno ancora però dimostrato la loro azione nell'uomo. Sono inoltre in sviluppo tutta una serie di inibitori delle citochine coinvolti nella nefrosclerosi. In particolare inibitori di MCP-1 e del TGF beta hanno dimostrato nell'animale diabetico una notevole capacità di ridurre la progressione della nefropatia diabetica. Promettenti sono anche i risultati preliminari con farmaci che dimostrano proprietà antifibrogeniche. Va infine ricordato che i glitazonici si stanno dimostrando in grado non solo di ridurre l'insulino-resistenza, ma anche di diminuire la microalbuminuria e la pressione arteriosa nel diabetico con microalbuminuria. Anche se saranno necessari trial clinici di lunga durata, appare chiaro che nel prossimo futuro tutta una serie di nuove molecole potrebbe essere disponibile per la terapia della nefropatia, sicuramente una delle complicità più temibili della malattia diabetica.

Riassunti

Studio pilota di valutazione del dosaggio di mieloperossidasi plasmatica in pazienti diabetici di tipo 2

Balini A^{1,2}, Berzi D^{1,2}, Cremonesi B^{1,2}, Filippini B^{1,2}, Meregalli G^{1,2}, Biffi M^{1,3}, Calatroni S^{1,3}, Vernocchi A^{1,3}, Tragni E⁴, Catapano AL^{1,4}, Bossi AC^{1,2}

¹Centro Studio e Prevenzione Aterosclerosi; ²UO Malattie Metaboliche e Diabetologia; ³UO Medicina di Laboratorio, AO Treviglio, Caravaggio (BG); ⁴Dipartimento Scienze Farmacologiche, Università di Milano

Introduzione. La mieloperossidasi (MPO), secreta durante l'attivazione di neutrofili, monociti e macrofagi tissutali dopo stimolo flogistico, è considerabile un indicatore di legame tra stato di infiammazione persistente, stress ossidativo e progressione del-

l'aterosclerosi. Un suo utilizzo diagnostico preclinico può essere di notevole interesse nella malattia diabetica in cui le complicanze macroangiopatiche costituiscono la più frequente causa di morbilità/mortalità.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati 76 soggetti (media \pm DS): 19 NGT (13 M e 6 F), età 53 ± 9 anni; 30 pazienti DMT2 senza complicanze croniche (22 M, 8 F), età 59 ± 5 anni, durata malattia 9 ± 6 anni; 27 pazienti DMT2 con note complicanze macrovascolari (24 M, 3 F), età 62 ± 5 anni, durata malattia 10 ± 6 anni. Sono stati registrati gli usuali parametri antropometrici e i seguenti dati clinici: PAO; ECG basale; IMT carotideo; ABI; calcolo del rischio cardiovascolare sec. ISS-Progetto CUORE; sono stati dosati i seguenti analiti: HbA_{1c}, glicemia e profilo lipidico, hs-PCR, ApoA1 e ApoB, microalbuminuria; emocromo con formula e dosaggio MPO (metodo immunometrico chemiluminescente automatizzato – Abbott Diagnostics).

Risultati. Sono stati rilevati i seguenti valori: BMI $28,5 \pm 6$; circonferenza vita $97,5 \pm 14$ cm; HbA_{1c} $7,4 \pm 1,5\%$; glicemia basale 145 ± 51 mg/dl; MPO $95,5 \pm 58$ pmol/L; Apo A $1,38 \pm 0,2$ g/L; Apo B $1,0 \pm 0,2$ g/L; hs-PCR $2,3 \pm 3,8$ mg/L. I dati sono stati sottoposti ad analisi statistica effettuando test per il coefficiente di correlazione Spearman; test di significatività a 2 code utilizzando software SAS. Vengono qui forniti i dati di correlazione fra MPO e gli altri parametri clinici e laboratoristici, segnalando significatività statistica della correlazione tra MPO e glicemia basale ($p = 0,032$); MPO e Apo B ($p = 0,021$).

Conclusioni. I dati preliminari di questo studio pilota consigliano di approfondire la valutazione su una popolazione più estesa. Peraltro, la rilevata correlazione positiva con glicemia e apolipoproteina B (noti fattori di rischio per malattia aterosclerotica) lasciano presupporre che MPO possa risultare utile indicatore predittivo di evoluzione di complicanza macroangiopatica. È indispensabile procedere con un follow-up clinico di questi stessi pazienti per valutare l'incidenza di futuri eventi cardio-cerebrovascolari.

Diabete neonatale transitorio da mutazione attivante del gene codificante per SUR 1

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

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Segnaliamo un caso di diabete neonatale transitorio giunto alla nostra osservazione in tredicesima giornata di vita per riscontro di iperglicemia (252 mg/dl), senza chetoacidosi. In anamnesi, madre affetta da diabete mellito in terapia insulinica dall'età di 12 anni (esordio 1977, autoimmunità per la beta-cellula non testata) e un fratello deceduto in età neonatale per probabile chetoacidosi. Durante la degenza screening per diabete autoimmune negativo e C-peptide compatibile con insufficiente secrezione insulinica (0,51 ng/ml). Si iniziava terapia multiiniettiva con insulina ad azione intermedia in doppia somministrazione, fabbisogno insulinico pari a 0,66 U/kg/die. In seguito, regolare follow-up presso il nostro centro con progressiva diminuzione del fabbisogno insulinico (all'età di 3 mesi 0,18 U/kg/die) fino a sospensione della terapia insulinica all'età di 4 mesi. Approfondendo l'inquadramento diagnostico ed eziopatogenetico sono state effettuate periodiche valutazioni dell'omeostasi glucidica, risultate sempre nella norma, e indagini genetiche tra cui tipizzazione HLA per diabete autoimmune che non ha riscontrato aplotipi correlati. Nella maggior parte dei casi di diabete neonatale l'eziologia è sconosciuta, nel 70% dei casi in cui viene riconosciuta un'eziologia genetica è descritto in letteratura il riscontro di disomia uniparentale del cromosoma 6q24, non riscontrata nel

nostro caso. Mutazioni attivanti dei geni che codificano per Kir e SUR possono essere causa di diabete neonatale a origine monogenetica. Nel nostro caso è stata riscontrata la mutazione arginina 1380 \rightarrow istidina (R1380H, c.G4139 \rightarrow A) nell'esone 34 del gene SUR nella paziente, la quale attualmente ha 12 anni e non necessita di terapia insulinica, e nella madre, in terapia insulinica dall'età di 12 anni, testimoniando un'espressività estremamente variabile. La mutazione di tale gene è riscontrata in circa il 30% dei casi di diabete transitorio a insorgenza nel primo semestre di vita. Studi clinici e metabolici in pazienti con mutazioni di Kir e SUR hanno dimostrato risposta a terapia con sulfoniluree, che è la terapia di scelta rispetto alla terapia insulinica, consentendo una quasi completa normalizzazione dei valori glicemici in assenza di ipoglicemie. La sostituzione della terapia insulinica con sulfoniluree è stata proposta alla madre.

Un caso di retinopatia diabetica parzialmente regredita dopo sei mesi di terapia mediante microinfusore e sensore glicemico continuo

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

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute, IRCCS San Raffaele, Milano

Descriviamo un caso di una paziente di 19 anni con diabete mellito di tipo 1 (esordio all'età di 3 anni) scompensato (HbA_{1c} media = 10%) che ha mostrato segni di regressione della retinopatia diabetica (RD) dopo 6 mesi (dalla diagnosi di retinopatia) di terapia insulinica intensiva con microinfusore e monitoraggio glicemico continuo (CSII+CGMS). La valutazione oculistica iniziale (valutazione del fundus oculi, fluorangiografia e OCT scan) ha mostrato segni significativi di RD non proliferante con rottura della barriera emato-retinica, importanti aree di non perfusione capillare dell'occhio destro con presenza di essudati duri paramaculari. La terapia multiiniettiva (MDI) è stata quindi sostituita con CSII+CGMS e nei seguenti 6 mesi si è ottenuta una quasi normalizzazione della HbA_{1c} (< 7%). La valutazione oculistica ha mostrato una riduzione dei microessudati duri, una significativa regressione della rottura della barriera emato-retinica e un netto miglioramento nella perfusione capillare. L'iperglicemia prolungata è il più importante fattore patogenetico delle complicanze associate al diabete (CD). I risultati del Diabetes Control and Complication Trial hanno mostrato che il miglioramento del controllo glicemico (HbA_{1c} = 7,5%) mediante l'utilizzo di MDI ha ritardato l'insorgenza di CD nei pazienti con breve durata di malattia. Tuttavia non è stata dimostrata la regressione di complicanze già presenti all'inizio dello studio. Ciò nonostante, numerosi studi hanno dimostrato che la prolungata quasi normalizzazione del controllo glicemico, dopo trapianto di pancreas, può indurre la regressione della nefropatia diabetica, dimostrando quindi la reversibilità delle CD. Il continuo miglioramento degli strumenti biomedici come CSII+CGMS, che permettono la quasi normalizzazione del controllo glicemico, può rendere possibile la regressione delle CD mediante l'utilizzo di metodiche non invasive.

Visitando "in" Perù: valutazione di parametri antropometrici e metabolici in pazienti diabetici e soggetti normali ad Abancay, Perù

Bossi AC¹, Bossi A², Crotto G¹, Gnasso C¹, Huanca Amable ME², Salvatore P², Lizarraga J³

¹UO Malattie Metaboliche e Diabetologia; ²ADB (Associazione Diabetici Bergamaschi, ONLUS), AO Ospedale

Treviglio-Caravaggio (BG); ³Centro Medico Santa Teresa, Abancay, Apurimac (Perù)

Scopo. Pochi dati sono disponibili sui diabetici delle regioni andine. Abbiamo svolto attività sanitaria (dicembre 2008-gennaio 2009) ad Abancay (2400 m), a Curahuasi (2300 m) e nella comunità montana di S. Mateo (circa 3000 m).

Metodi. Abbiamo raccolto con procedure standardizzate i seguenti parametri: altezza (m), peso (kg), BMI, massa grassa (%), glicemia capillare (digiuno o postprandiale; mg/dl). Sono stati registrati traccianti ECG; il fundus oculi è stato valutato dalla nostra ortottista. Tutti sono stati sottoposti a visita clinica ed educazione sanitaria; le infermiere locali ci hanno assistito per la traduzione in Quechua per chi non comprendeva lo Spagnolo.

Risultati. Presentiamo i dati (media \pm SD) di 409 nativi Peruviani. Normo-tolleranti ai glucidi (NGT): n = 305 (M: 107,35,1%; F: 198, 64,9%), età (anni) 50,5 \pm 17,2; BMI 26,6 \pm 4,4; circonferenza vita (cm) 94,6 \pm 12,6 (M: 96,3 \pm 12,1; F: 93,7 \pm 12,8); massa grassa (%) 32,2 \pm 7,6. Glicemie (mg/dl) a digiuno 87,9 \pm 11,9; postprandiali 106,1 \pm 17,5. Diabetici di tipo 2 (DM): n = 104 (M: 48,46,2%; F: 56,53,8%) età 58,3 \pm 10,8; BMI 27,3 \pm 4,3; circonferenza vita 98,9 \pm 13,1; massa grassa 32,9 \pm 7,8. Glicemie a digiuno 175,0 \pm 76,6; glicemie postprandiali 259,9 \pm 130,7. Meno del 2% dei diabetici sono risultati affetti da retinopatia diabetica; il 4,9% ha mostrato alterazioni ECGrafiche. Confronto tra NGT e DM: la circonferenza vita mostra maggior deposito di grasso viscerale nei DM (98,9 \pm 13,1) rispetto ai NGT (94,6 \pm 12,6) (p = 0,003); tale differenza è dovuta più alle donne (DM 98,3 \pm 14,6 vs NGT 93,7 \pm 12,8; p = 0,021) che agli uomini (DM 99,7 \pm 11,1 vs NGT 96,3 \pm 12,1; p = 0,104). Una maggior deposizione di adipose nelle donne DM si desume dalla misurazione della massa grassa (36,9 \pm 6,2) vs donne NGT (34,8 \pm 6,6) (p = 0,044).

Discussione e conclusioni. Nella nostra breve permanenza in Apurimac (una delle regioni più povere del Perù) abbiamo riscontrato scarsa attenzione al diabete: molta gente non conosce la malattia né le sue complicanze, non comprendendo neppure il rischio determinato da sovrappeso e obesità. Siamo rimasti sorpresi dai valori elevati delle glicemie nei soggetti DM. L'educazione sanitaria può essere un approccio vantaggioso per il favorevole rapporto costo-benefici.

Gli annali AMD: un'opportunità di benchmarking

Cimino A, Agosti B, Girelli A, Rocca L, Zarra E, Valentini U

Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Spedali Civili di Brescia

Secondo l'OMS il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) può rappresentare un valido metodo per la gestione appropriata dei bisogni globali del paziente diabetico, in armonia con le esigenze dell'organizzazione e dei professionisti, con risultati misurabili e in condizioni di praticabilità in qualsivoglia contesto. Nella costruzione di un PDTA è necessario poter definire il percorso ideale, possibilmente basato sulle migliori EBM, e successivamente definire il percorso effettivo. Sarà possibile poi, attraverso la descrizione della propria realtà, definire il percorso di riferimento, cioè quello che si decide di poter raggiungere per avvicinarsi al modello ideale. La logica è quella di costruire un modello ideale che deve rappresentare il punto di arrivo dei processi (come spinta dinamica tendente al miglioramento) in una logica di miglioramento continuo della qualità (MCQ). Per avviare questo processo di miglioramento è necessario un adeguato set di indicatori in grado di descrivere il proprio percorso effettivo, ma anche di indicatori provenienti da

altre realtà assistenziali con cui confrontarsi e valutare su quali processi intraprendere azioni di miglioramento. Da anni la UOD pratica dei periodici audit della propria attività utilizzando i dati estratti dalla propria cartella clinica informatizzata, confrontandoli con quelli medi e con il gold standard degli annali AMD, per poter valutare su quali processi sia necessario avviare dei percorsi di MCQ. In questo modo è possibile seguire nel tempo e confrontarsi sui principali indicatori di processo e di esito intermedio valutando per esempio la percentuale di pazienti che hanno effettuato vari accertamenti o che hanno raggiunto un dato esito della cura e la loro variazione nel tempo. Partendo da questi dati è possibile individuare quei processi dove è necessario avviare delle azioni di miglioramento.

Processo	UOD		Media annali		Gold standard	
	2007	2008	2007	2008	2007	2008
HbA _{1c}	96%	96%	84%	91%	96%	97%
PA	85%	85%	66%	78%	94%	96%
Microalbuminuria	83%	80%	47%	44%	63%	74%
LDL	88%	86%	59%	70%	92%	91%

Esito	UOD		Media annali		Gold standard	
	2007	2008	2007	2008	2007	2008
HbA _{1c} < 7%	40%	41%	45%	48%	50%	53%
HbA _{1c} > 8%	29%	27%	27%	25%	23%	19%
LDL < 100	44%	49%	34%	40%	39%	46%
LDL > 130	22%	19%	24%	26%	23%	21%
PA < 130/85	41%	49%	31%	39%	38%	44%
PA > 140/90	30%	31%		57%	60%	53%

Gestione dell'iperglicemia nel paziente ricoverato in ospedale: dall'evidence based medicine (EBM) a linee guida operative intrapresidio

Desenzani P¹, Orlandi N¹, Tusi MC¹, Agliozzo E¹, Baresi S¹, Chiarini C¹, Este AM¹, Filippini S², Manenti S², Danesi M², Marini M², Giansiracusa P², Di Stefano O¹

¹UO Medicina Generale e Ambulatorio di Diabetologia e Malattie del Ricambio; ²UO Poliambulatori, Presidio Ospedaliero di Montichiari, Azienda Spedali Civili di Brescia

Introduzione. Sia le linee guida italiane (standard italiani per la cura del diabete mellito, AMD-SID) sia quelle internazionali (ADA, AACE) sono concordi nel sostenere che un controllo glicemico intensivo sia in grado di migliorare gli outcome clinici nel paziente iperglicemico (sia diabetico sia non) ricoverato in ospedale per patologie acute (sindrome coronarica acuta, infezioni, interventi chirurgici). Tale controllo dovrebbe essere ottenuto attraverso l'utilizzo di terapia insulinica (somministrata sc e/o ev) al fine di mantenere le glicemie fra 110 e 180 mg/dl e di evitare il più possibile eventuali ipoglicemie. La vera rivoluzione copernicana evocata da tale letteratura scientifica consiste soprattutto nel passare da una gestione del controllo glicemico eseguito a domanda (il personale infermieristico a seconda del valore glicemico chiede al medico di turno quanta insulina praticare) a una gestione della stessa pianificata sulla base di un algoritmo di correzione delle glicemie e gestibile in modo autonomo dal personale infermieristico.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di cercare di implementare all'interno sia del nostro reparto sia degli altri reparti del Presidio tale algoritmo di pratica della terapia insulinica per la correzione dei valori glicemici.

Materiale e metodi. Gli strumenti che hanno reso eseguibile

tale lavoro sono stati: un update di quanto presente in letteratura con valenza di EBM, una ricerca sul web di esperienze italiane di applicazione di un tale algoritmo validato a livello intraospedaliero (una sola esperienza citata utilizzando google), un corso di aggiornamento aziendale con item mirati alla conoscenza della farmacocinetica dei vari tipi di insulina, gestione ospedaliera dell'ipoglicemia, principi di terapia insulinica basal bolus ed ev, costituzione di gruppi di lavoro di miglioramento interdisciplinari e multiprofessionali al fine di produrre del materiale aziendale, inerente gli argomenti sopraelencati, pratico e utilizzabile nel nostro setting di lavoro. Pur trattandosi di un *working in progress* la durata di tale lavoro è a oggi di circa un anno (i gruppi di miglioramento si sono trovati 5 volte negli ultimi 7 mesi). Le modalità di lavoro di tale processo educativo e formativo hanno contemplato sia lezioni frontali sia lavori di gruppo con le metodiche del *problem solving*, *metaplan* e *role playing*.

Risultati. Fino a ora comprendono la redazione di 5 cartelle. La prima comprendente l'indicazione dei vari tipi di insulina in commercio con le principali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, modalità di conservazione dell'insulina, metodo di pratica corretta dell'insulina. La seconda un algoritmo per la gestione dell'ipoglicemia nel paziente cosciente e incosciente. La terza un algoritmo di correzione della glicemia prandiale utilizzando insulina sc tenendo presente i vari gradi di sensibilità all'insulina del paziente. La quarta la gestione della terapia insulinica ev. Infine è stata approntata e validata una consulenza infermieristica diabetologica in modo che il paziente, una volta dimesso, possa gestire autonomamente la propria terapia insulinica ed eventuali ipoglicemie.

Conclusioni. Pur trattandosi di un lavoro ancora in corso e pertanto non avendo ancora disponibili i dati riguardanti gli indicatori di risultato ed esito del processo riteniamo che il nostro lavoro possa rappresentare un tentativo di voler superare quel *gap* esistente tra il mondo ideale delle linee guida e dell'EBM e il mondo reale della quotidianità clinica del proprio setting di lavoro. Cercando di implementare semplici algoritmi di gestione multidisciplinare e multiprofessionale della terapia insulinica nel paziente iperglicemico nel nostro Presidio potremo valutare in seguito l'eventualità di estendere i nostri protocolli anche agli altri presidi dell'Azienda in una logica di costituire delle linee guida operative intraaziendali.

Un'augmentata produzione di adiponectina correla con l'effetto benefico del rosigliptazone sulla microalbuminuria in diabetici di tipo 2

Dodesini AR¹, Corsi A¹, Barazzoni R², Lepore G¹, Nosari I¹, Trevisan R¹

¹Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo; ²Clinica Medica, Università di Trieste

L'adiponectina (ADN), adipochina prodotta dal tessuto adiposo con effetti antinfiammatori e insulino-sensibilizzanti, potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi della microalbuminuria (μ ALB). Rosigliptazone (ROSI), agonista recettoriale PPAR γ , aumentando la concentrazione di ADN, permette di verificare il ruolo di questa adipochina sull'escrezione urinaria di albumina. Lo scopo dello studio è stato di valutare, in diabetici di tipo 2 (DMT2) con μ ALB persistente già in terapia con sartano, gli effetti di 4 mesi di trattamento con ROSI (8 mg/die) o con metformina (MET, 1500 mg/die) su ADN e sull'escrezione urinaria di albumina. Lo studio (in aperto, randomizzato, cross-over) è stato condotto su 18 pazienti con DMT2 (16 maschi, 2 femmine; età 59 ± 10 anni, durata del diabete 7 ± 3 anni; BMI $30 \pm$

$3,9$ kg/m²) con μ ALB persistente e ha valutato, oltre ai principali parametri metabolici, μ ALB (raccolte urinarie 24 ore), il filtrato renale (mediante ioexolo), la sensibilità insulinica (clamp euglicemico iperinsulinemico), la pressione arteriosa (in continuo 24 ore) e ADN (metodo ELISA). Rispetto a MET, ROSI ha ridotto μ ALB (63 ± 33 vs 103 ± 71 μ g/min; $p < 0,01$) e la pressione arteriosa media ($92,4 \pm 6$ vs $97,5 \pm 9$ mmHg; $p < 0,01$) e migliorato l'utilizzazione periferica del glucosio ($5,1 \pm 2,3$ vs $4,1 \pm 1,7$ mg/kg/min; $p < 0,01$). ADN è risultata significativamente aumentata dopo ROSI rispetto a MET ($17,9 \pm 8$ vs $8,3 \pm 5,8$ μ g/ml; $p < 0,001$). La glicosilata ($6,8 \pm 1$ vs $7,2 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$) e l'assetto lipidico (colesterolemia 185 ± 31 vs 228 ± 44 mg/dl; $p < 0,001$; trigliceridemia 153 ± 83 vs 258 ± 179 mg/dl; $p < 0,05$) sono risultati ridotti dopo MET. La percentuale di riduzione della μ ALB è risultata correlare in modo altamente significativo sia con le variazioni di ADN ($r = 0,79$; $p < 0,001$) che di insulino-sensibilità ($r = 0,49$; $p = 0,02$) indotte da ROSI. Le variazioni della glicemia e della pressione arteriosa non spiegavano invece la riduzione della μ ALB indotta da ROSI. I presenti risultati dimostrano che ROSI riduce significativamente μ ALB nei DMT2 con μ ALB persistente verosimilmente attraverso l'incremento di ADN associato al miglioramento dell'insulino-resistenza.

Il ruolo del "Caronte" nel trasferimento del giovane diabetico dal diabetologo pediatra a quello dell'adulto: i primi risultati dell'esperienza varesina dopo 2 anni

Franzetti I¹, Chiaravalli S², Gatti I¹, Salvatoni A²

¹Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Ospedaliera, Ospedale di Circolo, Varese; ²Clinica Pediatrica, Università dell'Insubria

Introduzione. Il trasferimento del giovane diabetico dal servizio di diabetologia pediatrica a quello dell'adulto spesso esita in un drop out che può variare dal 29% al 71% e che si accompagna a un peggioramento del controllo metabolico e all'insorgenza di complicanze (Kipps. Diabet Med 2002).

Scopo. Pianificare e testare un processo di trasferimento dal diabetologo pediatra a quello dell'adulto in grado di garantire la continuità della gestione del paziente in termini sia quantitativi (frequenza dei controlli, controllo metabolico) sia qualitativi (adattamento alla nuova gestione, soddisfazione del paziente, qualità di vita).

Metodi. Un primo gruppo di 22 pazienti affetti da DMT1, 14 maschi, 8 femmine, età media 25,4 (21-33) anni, con durata media di malattia di 12,4 anni (5-19), seguiti presso l'ambulatorio di diabetologia pediatrica (DP) del presidio Filippo del Ponte di Varese. Presso la diabetologia dell'Ospedale di Circolo di Varese è stato allestito un ambulatorio gestito da un unico diabetologo (IF) dedicato ad accogliere i diabetici trasferiti dalla DP attrezzato con dosaggio capillare dell'HbA_{1c}, cartella informatizzata già in uso presso la DP e software per lo scarico delle glicemie da glucometro. La procedura, affidata a un medico della DP (SC), chiamato scherzosamente "Caronte", prevedeva le seguenti fasi: a) ultima visita presso l'ambulatorio di DP durante la quale, oltre ai normali accertamenti (valutazione pattern glicemico degli ultimi due mesi, HbA_{1c} con DCA-2000 plus-Bayer) venivano prescritti quelli per monitoraggio delle complicanze ed eseguita la fotografia del fundus oculi; b) una visita presso l'ambulatorio della DA accompagnato dal Caronte; c) seconda e terza visita senza Caronte; d) quarta visita in presenza di Caronte con somministrazione di questionario valutativo sull'efficacia dell'intero processo. Ruolo di "Caronte" era anche quello di contattare i pazienti che non si presentavano alle visite, ottenere informazioni a riguardo ed eventualmente riprogrammarle. Durante i primi due anni dell'esperienza si sono aggiunti altri 12 giovani

diabetici di cui 7 maschi e 5 femmine, età media 22 (21-24), durata di malattia di 11,3 (3-19) anni, che hanno iniziato l'iter di trasferimento.

Risultati. Attualmente, dopo 2 anni dall'inizio del progetto, dei primi pazienti 22 hanno completato le fasi a) e b) (100%), 20 la fase c) (91%), 15 pazienti la fase d) (68%). Solo tre pazienti sono andati incontro a drop out (14%), 1 dopo la prima visita e 2 dopo la terza. Il controllo metabolico non si è significativamente modificato durante il trasferimento (HbA_{1c} da 8,05% a 8,4%, nel gruppo iniziale e da 8,1 a 7,7% nel secondo gruppo, ns).

Conclusioni. A nostro avviso il ruolo del "Caronte" e l'istituzione di un Ambulatorio dedicato ai giovani adulti sono stati determinanti nel limitare il drop out in una fase così delicata della gestione della malattia. Una conferma della validità della procedura da noi proposta e della soddisfazione dei pazienti richiede il completamento del processo tra circa un anno.

Un ridotto numero di cellule endoteliali progenitrici correla con la presenza del polimorfismo sull'introne 18 di eNOS e con la presenza di alterazioni metaboliche in una coorte di soggetti sani

Galluccio E, Monti LD, Oldani M, Setola E, Lucotti P, Costa S, Fontana B, Bosi E, Piatti PM

Cardiodiabetologia & Core Lab, Divisione di Scienze Metaboliche e Cardiovascolari, Unità Cardio-Metabolica e Trials Clinici, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Studi recenti indicano come le cellule endoteliali progenitrici (EPCs) contribuiscano a mantenere l'integrità dell'endotelio e l'omeostasi vascolare, mentre è stato dimostrato che un ridotto numero di EPCs sembra essere predittivo di futuri eventi cardiovascolari. Inoltre, i pazienti con malattia cardiovascolare, ipertensione e diabete mellito hanno mostrato ridotti livelli di EPCs.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la relazione tra il numero di EPCs, espresso come *colony-forming-units* (CFU-EPC) con il polimorfismo sull'introne 18 di eNOS, con la familiarità per diabete mellito e malattia cardiovascolare e la presenza di sindrome metabolica, valutata secondo i criteri IDF in una popolazione di soggetti normali. Sono stati studiati 260 soggetti con età media 50 ± 1 anni, BMI 27 ± 5 , PA sistolica 125 ± 5 mmHg e PA diastolica 79 ± 9 mmHg. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a carico orale di glucosio per la misurazione di parametri metabolici e ormonali, indici di disfunzione endoteliale e di infiammazione. Sono stati eseguiti prelievi per la definizione dei polimorfismi sull'introne 18 di eNOS (A/C) e per l'isolamento e la valutazione del numero di CFU-EPC. Il 72% dei pazienti evidenziava risposta NGT, il 24% risposta IGT, il 4% mostrava una risposta diabetica e 130 soggetti erano affetti da sindrome metabolica (≥ 3 criteri IDF). La valutazione della presenza del polimorfismo dell'introne 18 mostrava che 138 soggetti (53%) risultavano *wild type* (WT), 101 soggetti (39%) erano eterozigoti (ET) e 21 (8%) doppi mutati (MUT). In presenza della variante sull'introne 18 si evidenziava una riduzione significativa di CFU-EPCs: $7,6 \pm 0,7$ in WT vs $4,2 \pm 0,6$ in ET vs $3,0 \pm 0,7$, $p < 0,001$. Nei pazienti WT, la presenza di sindrome metabolica determinava una riduzione significativa di circa il 30% di CFU-EPCs da $9,0 \pm 1,0$ a $6,3 \pm 0,7$, $p < 0,05$. In presenza dell'allele mutato, CFU-EPCs erano marcatamente ridotti sia in assenza di sindrome metabolica ($3,7 \pm 1,3$) sia in presenza di sindrome metabolica ($2,5 \pm 0,7$). La presenza di alterata tolleranza ai carboidrati contribuiva a ridurre CFU-EPCs rispetto ai soggetti NGT ($4,3 \pm 0,7$ vs $6,6 \pm 0,5$; $p = 0,06$). CFU-EPCs sono state stratificate anche per la presenza di familiarità per diabete mellito di tipo 2, familiarità per malattia cardiovascolare o familiarità per entrambe le

patologie. Si è evidenziato che CFU-EPCs erano marcatamente ridotte di circa il 50% in presenza di familiarità per malattia cardiovascolare o per entrambe le patologie ($4,7 \pm 1,3$ e $4,9 \pm 0,6$ vs $8,2 \pm 1,5$; $p < 0,02$). Al contrario, la sola familiarità per diabete mellito di tipo 2 non determinava una riduzione significativa di CFU-EPCs. A una regressione multipla, corretta per sesso, età e BMI, CFU-EPCs correlavano con il polimorfismo dell'introne 18 di eNOS ($p < 0,05$), con la presenza di sindrome metabolica secondo i criteri IDF ($p < 0,04$) e con l'area incrementale dell'ossido nitrico durante carico orale di glucosio ($p < 0,02$).

In conclusione, in una popolazione di soggetti sani, un ridotto numero di cellule endoteliali progenitrici sembra correlare, oltre che con parametri classici quali la tolleranza ai carboidrati e la presenza di sindrome metabolica, anche con nuove variabili quali polimorfismi del gene di eNOS e la presenza di familiarità per malattia cardiovascolare in soggetti non cardiopatici.

Analisi di una casistica di donne con diabete gestazionale

Ghirimoldi E, Mancini L, Bollati PM, Colapinto P, Mariani G

Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Così come si assiste, a livello mondiale, a un incremento della prevalenza del diabete di tipo 2, parallelamente da anni si verifica un aumento dell'incidenza di diabete gestazionale (GDM) – definito come una intolleranza ai carboidrati, di variabile grado e severità, insorta o riconosciuta durante la gravidanza. La prevalenza di diabete gestazionale in Lombardia è risultata in alcuni studi estremamente elevata pari al 12,7%. L'importanza del riconoscimento del diabete gestazionale è legato all'aumento delle complicanze mediche che si registrano sia in corso di gravidanza sia a lungo termine, come l'aumentato rischio di obesità e diabete di tipo 2 sia per la madre sia per il bambino. Il rischio di sviluppo di GDM include l'età materna avanzata, la parità, precedenti figli macrosomici, una storia familiare di diabete. Al nostro centro sono state inviate dallo specialista ginecologo nell'ultimo anno 35 donne con confermata diagnosi di GDM. Alle donne gravide a rischio (familiarità positiva, pregressa macrosomia, età avanzata) viene prescritto dai colleghi ginecologi un test di screening con 50 g di glucosio e determinata la glicemia a 60'. Qualora positivo un test da carico con 100 g. Se la diagnosi di GDM viene confermata le gestanti vengono inviate al nostro centro dove vengono garantite visite periodiche (mediamente una alla settimana) e day hospital ostetrico (uno al mese) per esami ematici ed eco. La popolazione delle donne in esame nel 2008 aveva un'età media di 34 anni (DS 4,1), con un BMI all'inizio della gravidanza medio di 27,9 (DS 4,1), 23 delle 34 donne erano pluripare, 7 donne avevano avuto aborti precedentemente. Nel corso della gravidanza 7 donne hanno necessitato di terapia insulinica. Il parto è avvenuto mediamente alla 39ª settimana (DS 0,7), 20 donne sono state sottoposte a parto cesareo (di queste 9 avevano già subito un TC precedentemente). La gravidanza è stata complicata in 5 casi dalla presenza di poli-drammiosi, oligoidrammiosi, placenta previa. Si sono verificati tre casi di gestosi per cui si è avuta la necessità di una precesarizzazione per sofferenza fetale. A una donna è stata applicata una ventosa per bradicardia persistente. Il peso alla nascita era di 3,4 kg (DS 0,5), l'Apgar a un minuto di 9,35; a 10 min di 10. Presso il nostro centro le donne, a cui viene diagnosticato un GDM, vengono rivalutate a 10 settimane dal parto con un test da carico con 75 g di glucosio e richiesto un profilo lipidico, un controllo BMI e pressione arteriosa. Nella nostra casistica nessuna delle 35 donne ha presentato un test da carico positivo, ma 7 sono risultate dislipidemiche, 12 obese: 6 con BMI > 30 , 4 con un BMI > 27 , e 2 BMI tra 26 e 27, 4 sovrappeso. Inoltre,

è stato raccomandato di eseguire un controllo glicemico e un profilo lipidico annuale. Nel corso della visita di follow-up vengono rinforzate le indicazioni precedentemente fornite sull'importanza di una corretta alimentazione e stile di vita adeguato con incremento dell'attività fisica e, se indicato, cessazione del fumo. Vista l'incidenza a distanza di DM nelle donne che hanno presentato GDM risulta molto importante riconoscere quei fattori modificabili sui quali poter intervenire per ridurre la prevalenza di intolleranza ai carboidrati e diabete.

Formare i team diabetologici e i pazienti alla pratica di un'attività fisica terapeutica: risultati preliminari del progetto "muovi e cura"

Girelli A¹, Ciaccio S¹, Cimino A¹, Rocca L¹, Zarra E¹, Buzi F², Spiazzi R³, Desenzani P⁴, Colosio W⁵, Nodari L⁵, Rosa G⁶, Rotondi A⁷, Valentini U¹

¹Unità Operativa di Diabetologia, ²Auxoendocrinologia, ³Direzione Sanitaria, ⁴Ospedale Pediatrico, Presidio di Montichiari, Azienda Spedali Civili di Brescia; ⁵Azienda Ospedaliera Chiari Rovato; ⁶Marathon Center Brescia; ⁷Azienda Ospedaliera Desenzano del Garda

Una scarsa sensibilità, una non ottimale formazione degli operatori sanitari e la carente motivazione dei pazienti a seguire le prescrizioni paiono essere le difficoltà principali alla messa in atto delle raccomandazioni relative all'attività fisica nella strategia terapeutica del diabete. Dall'ottobre 2008 l'UO di Diabetologia degli Spedali Civili di Brescia ha promosso il progetto "muovi e cura", coinvolgendo le diabetologie delle Aziende Ospedaliere della provincia di Brescia, l'Azienda Sanitaria Locale e l'Associazione dei Pazienti Diabetici. Scopo prioritario del progetto è sensibilizzare e formare il personale dei team diabetologici (dell'adulto e pediatrici) a un corretto inserimento dell'attività fisica terapeutica, sperimentando un comune protocollo terapeutico-educativo. Il progetto (in corso) si articola in diverse fasi: sensibilizzazione e formazione degli operatori sanitari: 54 operatori (medici diabetologi, pediatri, infermieri e dietiste) operanti presso i centri diabetologici di Brescia e provincia e l'Ospedale Pediatrico di Brescia hanno partecipato a un corso finalizzato alla condivisione di corretti protocolli prescrittivi ed educativi.

Un gruppo ristretto di pazienti (15) e 10 operatori sanitari ha poi partecipato alla fase sperimentale di un programma di educazione e addestramento. Sulla base dei dati antropometrici, clinici e dei risultati dei test di valutazione funzionale (test di soglia), ogni partecipante ha ricevuto un programma di allenamento personalizzato che prevedeva 3 sedute settimanali di attività aerobica (cammino-corsa). Gli allenamenti, monitorati e registrati attraverso l'uso di un cardiofrequenzimetro, sono stati svolti prevalentemente singolarmente, con la possibilità di partecipare ad allenamenti comuni ogni due settimane circa. I pazienti sono stati monitorati dal diabetologo e dallo psicologo (incontri di gruppo ogni 15 giorni circa), per garantire un buon compenso metabolico e mantenere alto il livello di motivazione alla pratica costante dell'attività fisica intrapresa. I 15 pazienti selezionati hanno assiduamente condotto il programma di allenamento stabilito e partecipato a tutti gli incontri proposti (presenze alle visite diabetologiche e agli incontri di gruppo sempre superiori al 70%, nessun drop-out). Tutti hanno inoltre partecipato a una manifestazione podistica (Brescia Marathon) di 10 km (12 pazienti) o 42 km (2 pazienti). Tutti hanno espresso soddisfazione verso il progetto e i risultati ottenuti (miglioramento dell'umore, della socialità, della gestione e controllo del diabete, calo ponderale) a un anno di tempo dalla prima osservazione. Non sono stati registrati né episodi ipoglicemici significativi né lesioni del piede. Anche gli operatori sanitari hanno partecipato assiduamente al pro-

gramma proposto, mostrandosi soddisfatti per l'esperienza, ritenuta estremamente formativa. Dall'ottobre 2009 avrà inizio la fase di estensione alla routine clinica di quanto sperimentato nel gruppo ristretto, ovvero attivazione presso i centri diabetologici di un comune percorso prescrittivo (in base a controllo glicemico, BMI, complicanze, patologie associate), educativo e addestrativo per tutti i pazienti in cui sia indicato l'inserimento di attività fisica secondo le attuali linee guida. Per il gruppo di soggetti seguiti la motivazione, una specifica formazione degli operatori sanitari, protocolli di addestramento specifici e la presenza nel team di tecnici (istruttori) hanno permesso il mantenimento nel tempo di un'attività fisica terapeutica efficace e sicura.

Effetto del conteggio dei carboidrati su controllo glicemico e qualità di vita in pazienti adulti con diabete di tipo 1 in trattamento con microinfusore (studio GIOCAR)

Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Scavini M, Saibene A, Galimberti G, Bosi E

Unità di Diabetologia ed Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Istituto Scientifico e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduzione. Nei pazienti con diabete di tipo 1 (DMT1) la determinazione della dose di insulina da somministrare prima dei pasti può creare disagio e insicurezza che si ripercuotono sul controllo metabolico e sulla qualità di vita. Scopo di questo studio è valutare l'effetto del conteggio dei carboidrati su controllo glicemico e qualità di vita in pazienti adulti con DMT1 in trattamento con microinfusore.

Pazienti, metodi e protocollo sperimentale. Sessantuno pazienti con DMT1 seguiti presso l'Ambulatorio-Microinfusori dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano sono stati assegnati random a due gruppi: il gruppo 1 (intervento) è stato istruito alla metodica del conteggio dei carboidrati durante 4-5 sedute individuali con dietista e diabetologo; il gruppo 2 (controllo) ha proseguito a determinare in maniera empirica la dose di insulina da somministrare prima dei pasti. I pazienti sono stati valutati all'ingresso nello studio e dopo 3 e 6 mesi con visita medica e misurazione di BMI, circonferenza addominale (WC), emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), glicemia a digiuno (FG). A inizio e fine studio i partecipanti hanno compilato un questionario validato per la valutazione della qualità della vita (DSQOLS). Durante lo studio le glicemie capillari sono state eseguite utilizzando un reflettometro con memoria (OneTouch Ultra2, Lifescan) scaricato durante le visite.

Risultati. Cinquantasei pazienti hanno concluso lo studio (28 pazienti in ciascun gruppo, dropout 8,2%). L'analisi *intention-to-treat* (ITT), in cui sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno concluso lo studio, ha mostrato nel gruppo 1 un miglioramento significativo dello score DSQOLS relativo alle restrizioni nell'alimentazione e una riduzione significativa di BMI e WC. Non si sono osservate variazioni significative di HbA_{1c}, FG, fabbisogno insulinico, episodi ipoglicemici (< 50 mg/dl).

	Differenza V3 - V1 [mediana (25° - 75° percentile)]		P
	Gruppo 1 - intervento	Gruppo 2 - controllo	
Punteggio DSQOLS - restrizioni nell'alimentazione	5,5 (0,5-8,5)	0 (-2-3,5)	0,008
BMI	-0,33 (-0,65-0)	0,15 (0-0,4)	0,003
WC (cm)	-1 (-2-0)	0 (0-2)	0,002

L'analisi per-protocol (PP), in cui sono stati inclusi solo i pazienti che hanno effettivamente utilizzato la metodica del conteggio dei carboidrati e mantenuto la terapia con microinfusore per la durata dello studio, ha confermato il miglioramento della qualità di vita, la riduzione di BMI e WC, e ha inoltre evidenziato una riduzione significativa di HbA_{1c} (media: 8,03 → 7,61% vs 7,97 → 7,94%; p = 0,05).

Conclusioni. Nei pazienti adulti con DMT1 in trattamento con microinfusore il conteggio dei carboidrati migliora la qualità di vita e riduce significativamente BMI, WC e, limitatamente all'analisi PP, anche l'HbA_{1c}.

Effetti metabolici ed emodinamici di un programma combinato aerobico e di resistenza rispetto a programma solo aerobico in pazienti obesi, diabetici di tipo 2 in trattamento dietetico

Lucotti P, Monti LD, Setola E, Galluccio E, Oldani M, Costa S, Fontana B, Gatti R, Bosi E, Piatti PM

Unità Cardio-Metabolica e Trials Clinici, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Cardiodiabete & Core Lab, Divisione di Scienze Metaboliche e Cardiovascolari, Divisione di Recupero e Rieducazione Funzionale, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

L'esercizio fisico aerobico al pari dell'esercizio di resistenza sono raccomandati dalle linee guida internazionali nel paziente diabetico, obeso e nella prevenzione secondaria della malattia coronarica. Nonostante l'esercizio fisico di resistenza abbia evidenziato effetti benefici sia a livello di riabilitazione sia nella prevenzione e nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, pochi studi hanno indagato l'effetto di una combinazione di un esercizio fisico aerobico e di resistenza sulla sensibilità insulinica, sui parametri di funzione endoteliale e di infiammazione. Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'effetto di un programma intensivo di esercizio fisico aerobico combinato a un esercizio di resistenza rispetto a un esercizio fisico unicamente aerobico in un gruppo di pazienti obesi affetti da diabete di tipo 2 sulla sensibilità insulinica, sulle adipochine, sulla funzione endoteliale e sui marker pro-infiammatori e pro-aterosclerotici. Per tale scopo 47 pazienti obesi, diabetici in dietoterapia sono stati sottoposti a un programma intensivo giornaliero di esercizio fisico aerobico e di resistenza (20 pazienti, gruppo ART) o di solo esercizio aerobico (27 pazienti, gruppo AT) per la durata di 21 giorni e a una valutazione della performance individuale mediante test del cammino eseguito all'inizio e al termine dei 21 giorni di trattamento. Dopo 21 giorni di dieta ed esercizio fisico i livelli di BMI, massa grassa, fruttosamina, HbA_{1c}, colesterolo totale e trigliceridi hanno evidenziato una riduzione significativa e sovrapponibile in entrambi i gruppi. Al contrario, i livelli di glicemia e insulinemia a digiuno e l'indice di insulino-resistenza (HOMA) hanno mostrato una riduzione più significativa nel gruppo AT rispetto ad ART (p < 0,01). Durante test del cammino, i livelli di acidi grassi liberi e di AUC FFA si sono ridotti significativamente nel gruppo AT, mentre non si sono modificati nel gruppo ART (p < 0,03). Al termine dei 21 giorni di trattamento, l'AUC dell'ET-1 e i livelli di leptina si sono ridotti significativamente in AT, mentre sono modicamente aumentati in ART (p < 0,001). Analogamente, i livelli di adiponectina sono aumentati del 50% in AT, mentre risultavano ridotti in ART. Infine, anche i livelli di TNF- α , resistina, MMP-2 e MCP-1 si sono ridotti in maniera significativa in AT, mentre sono incrementati in ART. In conclusione, la combinazione di un esercizio aerobico e di resistenza non ha evidenziato alcun effetto additivo rispetto al solo esercizio aerobico sul peso, sulla composizione corporea e sulla sensibilità insulinica. Al contrario dell'esercizio aerobico, l'esercizio aerobico e di resistenza sembra determinare un incremento

dei livelli di endotelina-1, un'alterazione delle adipochine in senso pro-aterosclerotico e un aumento dell'infiammazione subclinica.

L'anziano con diabete: una sfida per il sistema assistenziale

Marnini P, Stefanoni P, Rapazzini P

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

Introduzione. La popolazione italiana è sempre più "vecchia": attualmente l'attesa di vita alla nascita è di 77,8 anni per gli uomini e di 83,7 per le donne, e cresce soprattutto la fascia degli ultraottantenni. La prevalenza del diabete mellito (DM) di tipo 2 aumenta con l'età e si stima attualmente intorno al 18-20%. In un gruppo di 10 anziani almeno uno è affetto da diabete mellito diagnosticato, ma in realtà c'è almeno un altro anziano che è diabetico, in cui la diagnosi non è nota.

Il processo d'invecchiamento e il diabete mellito. Con l'invecchiamento si assiste a una modificazione della composizione corporea, caratterizzata da un aumento e da un'alterata distribuzione del tessuto adiposo e da un'anomala composizione muscolare, la dieta è più povera e diminuisce l'attività fisica. Questi fattori condizionano l'insulino-resistenza e la ridotta tolleranza glucidica^{1,2}. La riduzione degli effetti dell'increntina, l'alterazione del cosiddetto *biological clock* associati a uno stile di vita e a un'alimentazione scorretti, alla perdita dell'attività muscolare, alla comorbilità con la polifarmacoterapia sono sufficienti a spiegare l'aumento della frequenza del diabete mellito di tipo 2 nell'anziano e delle sue complicanze, comprese le ipoglicemie severe³⁻⁵.

Conclusione. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità⁶ la condizione dell'anziano dipende non solo dallo stato fisico, ma anche da quello psico-affettivo e dal rapporto sociale. In una popolazione i determinanti della salute sono infatti rappresentati per il 30% dalla predisposizione genetica, per il 40% dalle abitudini di vita, per il 5% dal rischio ambientale, per il 10% dall'assistenza sanitaria, per il 15% dalla condizione sociale⁷. L'anziano affetto da diabete mellito con tutte le sue sfaccettature rappresenta il modello ideale per comprendere che per migliorarne lo stato di salute bisognerà programmare un'assistenza diffusa sul territorio, condotta in equipe e coordinata dallo specialista diabetologo nei diversi settori. Pensiamo alla solitudine che interessa il 30% degli anziani e rappresenta l'evento sentinella che segnala il lento decadimento psicofisico, da non trascurare poi la soglia di povertà, solo per citare due aspetti del problema. La situazione attuale è molto lontana da tale realtà, si investono risorse soprattutto nell'assistenza sanitaria in generale senza porre attenzione al singolo, che necessita di un programma di cura, di assistenza individualizzato e di educazione sanitaria familiare.

Bibliografia

1. Scheen AJ. Diabetes Metab 2005;31:5S27-34.
2. Solerte SB et al. Am J Cardiol 2008;101(11A):82E-88E.
3. Petersen KF et al. Science 2003;300:1140-2.
4. Carnethonn MR et al. Arch Intern Med 2007;167:802-7.
5. Gregg EW et al. Arch Intern Med 2000;160:174-80.
6. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health-ICF. Geneva: WHO, 2001.
7. McGinnis JM et al. Health Aff 2002;21:78-93.

Vantaggi e rischi di una progressiva intensificazione del controllo glicemico nel DMT1: indicazioni dal monitoraggio continuo del glucosio

Meneghini E, Bertuzzi F, Disoteco O, Grieco G, Camerini M, Masala M, Pizzi G, Mion E, Bonomo M

SSD Diabetologia, AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

Lo stretto rapporto evidenziato fra controllo metabolico ed evoluzione clinica sta portando a una sempre maggiore aggressività terapeutica nel diabete mellito, con conseguenti proposte di abbassamento del target di HbA_{1c}, in alcune situazioni fino alla soglia del 6%. Per verificare sicurezza ed effettivo valore di questo approccio abbiamo rivalutato i risultati di 700 tracciati di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in pazienti DMT1, riportando i diversi livelli di HbA_{1c} con parametri ricavati dal CGM: valore medio del glucosio, % di tempo trascorso in ipo (< 65 mg/dl), iper (> 160 mg/dl) ed euglicemia (65-160 mg/dl):

Classe	n. tracciati	Gluc. (mg/dl)	Tempo % ipo	Tempo % iper	Tempo % eu
> 8,5%	243	190,2 ± 42	4,8 ± 7,8	57,6 ± 23,5	37,6 ± 22,2
7,1-8,5%	266	159,3 ± 35	7,0 ± 9,4	45,3 ± 21,7	47,7 ± 19,3
6,6-7,0%	91	148,1 ± 30	7,0 ± 8,7	38,0 ± 20,5	55,0 ± 19,9
6,1-6,5%	59	127,9 ± 25	9,0 ± 8,4	24,2 ± 16,1	66,8 ± 17,9
≤ 6,0%	41	127,9 ± 28	11,8 ± 12,1	31,0 ± 23,1	56,8 ± 23,0

Emerge un progressivo miglioramento dei parametri CGM con il passaggio da una classe di HbA_{1c} a quella immediatamente inferiore, fino al raggiungimento della soglia del 6,0%. Un ulteriore abbassamento del livello di HbA_{1c} si accompagna, invece, a minore percentuale di tempo trascorso entro il range euglicemico, e più prolungata permanenza in ambito non solo ipo-, ma anche iperglicemico, con differenze significative.

In conclusione, la più approfondita valutazione dell'andamento glicemico consentita dal CGM conferma validità e sostanziale sicurezza di un approccio terapeutico moderatamente aggressivo, con target di HbA_{1c} inferiori al 7% attualmente raccomandato; un obiettivo del 6% non sembra invece sempre vantaggioso, e va pertanto considerato con prudenza, valutando le indicazioni nei singoli casi clinici.

Collaborazione tra diabetologi e psicologi nel trattamento dei disturbi dell'alimentazione in soggetti diabetici di tipo 2 obesi

Porro A¹, Dagani R¹, Didoni F¹, Tempesta A¹, Viola S¹, Carugo D², Vacca S², Puricelli S³, Tomasich A³

¹Medici diabetologi dell'Ambulatorio di Diabetologia dell'AO Salvini di Rho (MI); ²Infermiere Professionali dell'Ambulatorio di Diabetologia dell'AO Salvini di Rho (MI); ³Psicologhe del Servizio di Psicologia Clinica dell'AO Salvini di Garbagnate Milanese (MI)

I disturbi dell'alimentazione nei soggetti diabetici di tipo 2 obesi rendono difficoltosa l'adesione alle prescrizioni, innescando spesso una catena di insuccessi che mette a rischio la salute del soggetto e deteriora la relazione medico-paziente. La componente psicologica di tali disturbi è notevole, ma spesso sottovalutata. Nella AO Salvini Garbagnate Milanese-Presidio di Rho si è consolidata una collaborazione tra Servizio di Psicologia Clinica e Ambulatorio di Diabetologia, per individuare tecniche di intervento mirate a questi aspetti della patologia diabetica. Abbiamo selezionato tra i pazienti afferenti da almeno un anno al nostro servizio due gruppi di 10 soggetti non aderenti alle prescrizioni dietetiche, con ripetuti fallimenti nel controllo del peso. I pazienti sono stati sottoposti a visita diabetologica, esami ematochimici, calcolo del BMI e quindi è stato somministrato il test

EDI II per la valutazione dei disordini alimentari. Per confronto è stato testato un campione con soggetti obesi non diabetici, omogeneo al primo per età, sesso e BMI. L'analisi dei dati ha evidenziato che, nell'ambito di un comune disturbo alimentare, i punteggi per i diabetici erano maggiori nelle scale SI (mantenere gli altri distanti) e CE (difficoltà a riconoscere gli stati emotivi). La presenza di queste due dimensioni personalologiche ha evidenziato la necessità di un intervento specifico di aiuto su queste difficoltà. Sono stati attivati incontri (12) di gruppo condotti da due psicoterapeuti a cadenza settimanale, con 4 follow-up a 1, 3, 6 mesi e 12 mesi (in corso) per verificare la tenuta dei risultati raggiunti. Il piccolo gruppo monotematico permette di lavorare sulle dinamiche relazionali e sugli stati emotivi a cui talvolta questi pazienti "non sanno dare parole ma solo cibo". Periodicamente ci sono state riunioni di confronto tra diabetologi e psicologi, che hanno migliorato le capacità degli specialisti di rapportarsi ai pazienti, alla luce delle problematiche emerse. Risultati a 6 mesi: La riduzione media del peso è stata di 2,4 kg. La riduzione della HbA_{1c} è stata dello 0,87%. Il miglioramento delle capacità relazionali percepito dai pazienti è stato valutato positivo in 18 pazienti (80%). Questo lavoro, ancora iniziale, vuole indicare una strada di collaborazione tra specialisti, mirata a una "presa in cura" globale del paziente.

Progenitori circolanti delle cellule endoteliali (EPCs) in pazienti con diabete di tipo 1 e diverso stadio di retinopatia

Pulcina A¹, Maestroni A¹, Tremolada G², Gabellini D¹, Pastore MR³, Bonfanti R⁴, Maestroni S¹, Lattanzio R², Lorenzi M¹, Zerbini G¹

¹Unità Complicanze del Diabete; ²UO Oculistica; ³Dipartimento di Medicina; ⁴UO Pediatria, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Introduzione. I progenitori circolanti delle cellule endoteliali (EPCs) sono cellule che originano dal midollo osseo e che partecipano alla riparazione/rigenerazione dell'endotelio nell'individuo adulto (vasculogenesi postnatale). Questo ha suggerito l'ipotesi che queste cellule possano essere coinvolte anche nella patogenesi dei diversi stadi della retinopatia diabetica.

Scopo del lavoro. Abbiamo preso in esame 60 pazienti affetti da diabete di tipo 1 divisi in 3 gruppi: 21 pazienti con segni di retinopatia e durata di malattia diabetica inferiore a 20 anni, 17 pazienti con recente diagnosi di malattia diabetica (durata di malattia < 5 anni), 22 pazienti con malattia diabetica da più di 25 anni e 18 controlli sani. Scopi del nostro studio sono stati: valutare la attività delle EPCs circolanti mediante test *in vitro* (Hill's Assay); effettuare conta con la citometria a flusso (FACS) e confrontare il numero di EPCs presenti nei 3 gruppi di pazienti e nei controlli sani; analizzare la concentrazione delle citochine VEGF (piastrinico, plasmatico) e SDF-1 nei vari gruppi.

Materiale e metodi. Abbiamo isolato le EPCs dal sangue intero dei 78 candidati. I campioni sono stati processati secondo Hill per la determinazione delle colonie di EPCs. La conta delle EPCs del sangue periferico dei pazienti è stata effettuata utilizzando il FACScanto (Becton Dickinson). La concentrazione plasmatica e piastrinica di VEGF e SDF-1 è stata misurata mediante due specifici Elisa.

Risultati. L'attività delle EPCs (Hill's assay) è significativamente maggiore (*p = 0,001) nei pazienti con durata di malattia < 20 anni e retinopatia rispetto ai diabetici con più di 25 anni di malattia senza complicanze e p = 0,005 rispetto ai soggetti di controllo. Il numero di EPCs circolanti è invece simile nei diversi gruppi considerati. Questo ci permette di affermare che il numero delle

EPCs non è coinvolto nella patogenesi della retinopatia diabetica. La capacità di formare colonie non sembra influenzata dal compenso glicemico. Inoltre né la concentrazione di VEGF né quella di SDF-1 subiscono variazioni significative all'interno dei 4 gruppi. Un dato interessante emerso dal nostro studio riguarda il VEGF piastrinico che è significativamente maggiore nei pazienti con lunga durata di malattia (> 25 anni) rispetto ai pazienti con durata inferiore ai 5 anni ($p = 0,0004$) e rispetto ai diabetici da < 20 anni con complicanze ($p = 0,006$).

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che, oltre alla forma proliferante, anche stadi più precoci di retinopatia diabetica sono caratterizzati da un'augmentata attività delle EPCs. Il numero di EPCs circolanti non è alterato in corso di retinopatia diabetica così come non lo sono i livelli plasmatici delle citochine VEGF e SDF-1 coinvolte nella mobilitazione delle EPCs. Il fatto che il VEGF associato alle piastrine sia aumentato nei pazienti senza danno retinico nonostante una lunga durata di diabete, suggerisce un possibile ruolo protettivo diretto di VEGF, possibilmente sulla componente gliale della retina. I nostri risultati sono compatibili con l'ipotesi che un'augmentata attività delle EPCs sia direttamente coinvolta nella patogenesi della retinopatia diabetica. La differente attività delle EPCs nei gruppi considerati non è influenzata dal compenso glicometabolico, il che suggerisce una possibile base genetica per questa disfunzione. È verosimile che, se fosse possibile modulare in fase precoce l'attività delle EPCs o interferire con la loro localizzazione a livello retinico, si potrebbe riuscire a rallentare (se non a prevenire) la successiva evoluzione della retinopatia diabetica.

Implementazione di un PDT per la gestione del paziente diabetico ricoverato in area chirurgica

Rocca A¹, Rumi P², Balzarini B², Bassi F³, Borsotti E⁴, Baldi C⁵

¹Responsabile Struttura Semplice Malattie Metaboliche e Diabetologia; ²Struttura Semplice Malattie Metaboliche e Diabetologia; ³Direttore UO Terapia Intensiva; ⁴UO Terapia Intensiva; ⁵Responsabile Struttura Semplice Pre-Ricovero, UO Terapia Intensiva, PO Bassini, Cinisello Balsamo, AO Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Il trattamento della persona con diabete in area chirurgica rappresenta un importante aspetto gestionale in ambito ospedaliero, per elevata prevalenza di malattia e stretta correlazione con gli esiti operatori. All'interno del PO Bassini (348 posti

letto - 115 di area chirurgica; nel 2008 effettuati 4773 pre-ricoveri chirurgici e 5040 interventi in elezione + 612 in urgenza) abbiamo implementato dal 2007 uno specifico percorso diagnostico-terapeutico perioperatorio per paziente diabetico (Istruzione Operativa di PO SARB-IO-005, rev. 2 - 28/5/2009) che definisce: necessità di valutazione diabetologica preoperatoria, in relazione all'andamento metabolico del paziente e alla tipologia di intervento (chirurgia maggiore/minore, durata del digiuno postoperatorio); obiettivi glicemici; modalità/tempi dei controlli da effettuare (intra/postoperatori). Sono stati inoltre elaborati 2 moduli operativi (a prevalente gestione infermieristica) per l'utilizzo del trattamento con infusione endovenosa glucosio-insulina-potassio (GIK: SARB-MO-016, rev. 5 - 24/6/2009) e per la gestione postoperatoria con insulina sottocute (SARB-MO-033, basata sull'utilizzo del fattore di sensibilità insulinica). Per rendere efficaci queste modalità operative sono stati realizzati, in collaborazione con l'ufficio formazione aziendale, corsi sulla gestione del rischio nel paziente diabetico ricoverato. La nostra UOS ha approntato un percorso per valutazione in ambito di pre-ricovero e per addestramento pre-dimissione (autocontrollo, terapia insulinica); vi è inoltre presa in carico ambulatoriale diretta dei pazienti post-chirurgici in via di stabilizzazione metabolica (dimissione protetta). Nel 2008 i diabetici ricoverati "in elezione" sono stati 299 (6,2% del totale dei pre-ricoveri); secondo PDT sono stati avviati a consulenza diabetologica pre-intervento 54 pazienti diabetici scompensati ($HbA_{1c} > 8$); il 73% dei pazienti valutati aveva $HbA_{1c} < 8\%$, più 12 neodiagnosticati (4% del totale). Sono stati inoltre effettuati, su pazienti in dimissione, 77 interventi addestrativi infermieristici (23,8% dei pazienti valutati in consulenza). Durante lo scorso anno, come già evidenziato nel 2007, si sono ulteriormente ridotte le richieste di consulenza diabetologica (323 totali), particolarmente in area chirurgica (126 - compresa l'attività in pre-ricovero), rispetto all'area medica (197).

La formazione del paziente diabetico di tipo 2 all'auto-gestione e all'adesione del processo di cura

Rocca L, Agosti B, Cimino A, Girelli A, Zarra E, Valentini U

Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Spedali Civili di Brescia

Dal 2003 l'UO Diabetologia ha attuato un progetto di autonomia del paziente diabetico di tipo 2, stabile, senza complicanze evolutive, all'interno del PDTA definito con l'ASL di

Mese	Pazienti	FO	ECG	HbA _{1c} 1	HbA _{1c} 2	HbA _{1c} > 2	Esami 1	Esami > 1
Gennaio	96	84	86	27	40	28	27	60
Febbraio	82	71	72	24	32	24	32	44
Marzo	70	64	64	21	29	18	29	40
Aprile	108	100	97	35	43	28	40	61
Maggio	85	78	79	34	27	22	32	51
Giugno	74	64	66	24	26	18	26	43
Luglio	82	73	76	32	31	15	30	43
Agosto	80	69	67	34	29	15	35	38
Settembre	120	111	111	36	51	30	45	65
Ottobre	93	79	80	33	40	18	36	51
Novembre	113	102	102	27	52	33	38	71
Dicembre	104	90	87	32	42	27	34	62
Totale	1107	985	987	359	442	276	404	629
		89%	89%	32,5%	40%	25%	36,5%	57%

Brescia. L'obiettivo del progetto è rendere la persona con diabete attiva nel processo di cura con alcuni semplici strumenti: la pianificazione dei controlli e degli esami periodici, le modalità per interpretare gli esami eseguiti. Dal 2003 stiamo assistendo, con visite ogni 2 anni, 2230 pazienti. Alla pagina precedente sono riportati i dati relativi ai controlli effettuati nel 2008.

I pazienti che non hanno eseguito nemmeno una determinazione della HbA_{1c} sono stati 30 (2,5%); che non hanno eseguito nemmeno una volta esami ematochimici di routine 74 (6,5%).

Rinvio/Visite intermedie/Ricoveri

Annuale	897 (81%)
Definitivo	42 (3,5%)
Visita anticipata	162 (14,5%)
Visita intermedia o ricovero per diabete	97 (8,5%)
Ricovero per problemi cardiovascolari	44 (4%)

L'HbA_{1c} media è risultata 6,7 ± 0,8%, non diversa significativamente da quella ottenuta nel 2007; la colesterolemia media è risultata 183 ± 68 mg/dl, invariata rispetto al 2007 (187 ± 36 mg/dl). I nostri risultati, relativi al follow-up del 2008, confermano i risultati positivi ottenuti negli anni precedenti mantenendo una buona efficacia clinica e dimostrano che il coinvolgimento del paziente nel PDTA e un'adeguata comunicazione con il MG, permette di ottenere una buona adesione al protocollo assistenziale; inoltre la modalità organizzativa che garantisce l'accesso per situazioni di urgenza, ha permesso di rispondere a situazioni di scompenso e di adeguare tempestivamente la terapia.

Terapia insulinica e nutrizionale nella gestione dell'attività sportiva nel diabete di tipo 1: un nuovo gruppo di lavoro di AMD Lombardia

Rocca A¹, Girelli A⁴, Rumi P¹, Lepore G⁵, Meneghini E², Ruggeri P⁶, Casati S³, Violi D⁷, Pranzetti I⁸

¹Diabetologia PO Bassini Cinisello Balsamo (MI), AO ICP Milano; ²Diabetologia AO Niguarda Milano; ³Diabetologia Como; ⁴Diabetologia AO Spedali Civili Brescia; ⁵Diabetologia AO Ospedali Riuniti di Bergamo; ⁶Diabetologia AO Cremona; ⁷Scienze Motorie, Brescia; ⁸Diabetologia AO Varese

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 di tipo 1. Allo stato attuale, nonostante un crescente interesse per l'argomento, mancano però evidenze consolidate e condivise sulle necessità gestionali correlate alla pratica di attività fisica e le esperienze "sul campo" risultano isolate e poco diffuse. Spesso si tratta di un'elaborazione "artigianale", che riprende le osservazioni "sul campo" dell'atleta con diabete, integrandole attraverso affinamenti successivi di quanto pianificato in linea teorica durante le visite di controllo. AMD Lombardia, accogliendo l'istanza di alcuni soci, ha pertanto istituito un gruppo di lavoro su "diabete tipo 1 e attività fisica" che riunisca gli specialisti con competenze specifiche in materia, al fine di occuparsi in modo più sistematico delle problematiche connesse alla gestione della terapia insulinica e nutrizionale dei

pazienti di tipo 1, con particolare attenzione ai soggetti in trattamento con microinfusore. Il gruppo di lavoro si pone come primi obiettivi: consulenza per pazienti che abbiano la necessità di trovare un supporto alla gestione dell'AF (nei casi in cui i centri di riferimento non possano fornire il *know-how* richiesto o non siano interessati); condivisione e confronto sulle diverse offerte educative che le strutture "mettono in campo" in tema di counseling alla gestione dell'attività sportiva; "censimento" per identificare in Lombardia quanti pazienti di tipo 1 praticano AF a livello agonistico/amatoriale, suddividendoli per "disciplina sportiva" (coinvolgendo i colleghi responsabili delle diverse strutture specialistiche); partecipazione a manifestazioni sportive coinvolgendo atleti provenienti da diversi centri (primo obiettivo: Milano Marathon aprile 2010); realizzazione nel 2010 di un corso di formazione mirato per i colleghi interessati (con lo scopo di ideare occasioni di incontro e protocolli di gestione condivisi). L'obiettivo finale è quello di permettere al diabetico di tipo 1 la pratica di un'attività sportiva intensa (quando richiesta), mantenendo margini di sicurezza elevati, con buon controllo degli obiettivi metabolici e accrescimento della sensazione di benessere e dell'autostima.

L'iperinsulinemia a digiuno, indipendentemente dalla presenza di sindrome metabolica, correla con uno stato di infiammazione subclinica in donne normotolleranti parenti di primo grado di pazienti diabetici di tipo 2

Setola E, Monti LD, Lucotti P, Galluccio E, Oldani M, Costa S, Fontana B, Bosi E, Piatti PM

Unità Cardio-Metabolica e Trials Clinici, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Cardiometabolica & Core Lab, Divisione di Scienze Metaboliche e Cardiovascolari, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Il presente studio ha valutato l'influenza del sesso nella correlazione fra iperinsulinemia e infiammazione in parenti di primo grado di pazienti diabetici di tipo 2. Sono stati studiati 217 parenti di primo grado, normotolleranti al carico orale di glucosio (OGTT). È stata effettuata un'analisi logistica, corretta per età e tutte le componenti della sindrome metabolica, per determinare la correlazione fra IL-6 e leptina e l'iperinsulinemia a digiuno suddivisa in terzi ed è stato definito il ruolo del sesso. Nella popolazione in generale i valori di IL-6 e leptina sono significativamente più elevati e i valori di adiponectina più bassi quando corretti per età, BMI e componenti della sindrome metabolica. Nelle donne, ma non negli uomini, i livelli di IL-6 e leptina sono risultati significativamente elevati quando corretti per le componenti della sindrome metabolica. A un'analisi univariata nella popolazione in generale e nelle donne, IL-6 e leptina sono positivamente correlati con l'età, il BMI, la circonferenza vita, la pressione sistolica e diastolica, glicemia e insulinemia a digiuno, il DAUC dell'insulina, i trigliceridi e gli FFA mentre sono inversamente correlati con HDL e adiponectina. Nelle donne, un'analisi *forward stepwise linear regression* rivela che solo IL-6 e leptina sono associate indipendentemente con i livelli di insulinemia basale. In conclusione, in donne parenti di primo grado di pazienti diabetici di tipo 2 e normotolleranti, l'iperinsulinemia a digiuno, indipendentemente dalla presenza della sindrome metabolica, si associa a elevati livelli di IL-6 e leptina, suggerendo un'aumentato rischio cardiovascolare.