

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

Congresso Congiunto AMD-SID Sezione Veneto-Trentino Alto Adige

Bardolino (VR), 16-17 ottobre 2009

Comitato Scientifico: R.C. Bonadonna, L. Zenari

Riassunti

Indagine preliminare sulla prevalenza della retinopatia diabetica nei soggetti diabetici di tipo 2 indagati con retinografia nell'ambito di un ambulatorio specialistico dedicato dell'ULSS 4 Alto Vicentino

Bertoldo G, Crestani A, Cataldi F, Miola M, Saugo M, Pellizzari M, Cassiano P, Rappanello L, Toffanin R, Calcaterra F

ULSS 4, Alto Vicentino

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta la prima causa di cecità legale acquisita in età lavorativa. Considerando che programmi di screening e management della RD hanno portato a drastica riduzione della cecità indotta da diabete e a notevole risparmio sui costi sociosanitari della malattia, nella nostra ULSS è stato creato un ambulatorio per la RD che si avvale della stretta collaborazione tra specialisti diabetologi e oculista, per una gestione integrata e continuativa dei pazienti diabetici.

Da marzo 2009 a giugno 2009 sono stati sottoposti a esame del fondo oculare mediante retinografia con retinografo non miotico 600 diabetici di tipo 2. Per ognuno sono stati presi in considerazione: durata della malattia, HbA_{1c} (media dei valori dell'ultimo anno), presenza o assenza di microalbuminuria, eventuali cardiovasculopatie associate.

Il campione è composto da: 60,8% maschi e 39,2% femmine, di età media 64,3 ± 12,08 anni, con durata media di malattia 10,5 ± 9,03 anni. Al 16,5% è stata diagnosticata una RD (99% non proliferante, 1% proliferante), il 35,9% ha HbA_{1c} ≥ 7, il 12,9% ha microalbuminuria e il 10,4% una cardiovasculopatia. Riguardo alla durata del diabete, il gruppo 0-5 anni presenta RD nel 5,7% dei casi, il gruppo 6-10 anni nel 6,7%, il gruppo 11-20 anni nel 26,2%, il gruppo > 20 anni nel 47,7%. Tra le 81 delle 99 persone con RD per le quali sono stati registrati i dati per le copatologie, risulta che il 23,5% ha anche microalbuminuria, il 30,9% una cardiovasculopatia e il 43,2% almeno una delle due. Non si rilevano differenze significative di insorgenza della RD per sesso ed età.

All'analisi univariata il rischio di insorgenza di RD è legato soprattutto alla durata di malattia (11-20 anni - OR = 5,87; > 20 anni

- OR 15,14 vs 0-5 anni), all'aumento dei valori di HbA_{1c} (> 8 - OR = 3,54 vs < 7) e alla presenza di microalbuminuria (OR = 2,27). Risulta un'associazione positiva anche con la cardiovasculopatia (OR = 1,95). All'analisi multivariata l'aumento di rischio di sviluppare RD è maggiore se la malattia ha durata superiore a 10 anni (11-20 anni - OR = 8,25; > 20 - OR = 25,59 vs 0-5 anni) e se l'HbA_{1c} è superiore a 8 (OR = 2,49 vs < 7).

I nostri dati, seppur preliminari, evidenziano che l'implementazione di ambulatori specialistici dedicati permette l'individuazione precoce della RD, la valutazione delle copatologie associate e la ricerca del miglior compenso glicometabolico; tutti fattori che concorrono a una migliore gestione del paziente diabetico al fine di ridurre le complicanze retiniche.

Outcome della gravidanza in donne immigrate con diabete gestazionale

Bonsembiante B¹, Dalfrà MG¹, Ragazzi E², Masin M¹, Cosma C¹, Barison A¹, Toniato R¹, Fedele D¹, Lapolla A¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova;
²Dipartimento di Farmacologia e Anestesiologia, Università di Padova, Padova

Recenti studi mostrano outcome gravidici avversi in donne immigrate da Paesi con elevata prevalenza di diabete mellito.

In questo studio abbiamo comparato gli outcome materni e fetali tra donne immigrate (27% africane, 25% arabe, 21% dell'Europa orientale) e italiane affette da diabete gestazionale seguite presso il nostro Servizio di Diabetologia. Le caratteristiche materne considerate sono state l'età (33,5 ± 4,3 anni nelle italiane vs 33,3 ± 5 anni nelle immigrate), il BMI pregravidico (24,8 ± 5,3 kg/m² nelle italiane vs 26,9 ± 4,6 kg/m² nelle immigrate), il valore di emoglobina glicata (5,2 ± 0,6% nelle italiane vs 5,6 ± 0,6% nelle immigrate), la frequenza del trattamento insulinico (17% nelle italiane vs 26,6% nelle immigrate), l'epoca e la modalità del parto (prevalenza di taglio cesareo: 42,9% nelle italiane vs 46,1% nelle immigrate), l'eventuale presenza di malattia ipertensiva (8,8% nelle italiane vs 6,8% nelle immigrate). Per quel che riguarda le caratteristiche fetali, sono stati considerati i bambini LGA (*large for gestational age*, 19,8% nelle italiane vs 30,3%

nelle immigrate) e SGA (*small for gestational age*, 2% nelle italiane, 0 nelle immigrate) nonché le complicanze fetali (6,5% nelle italiane vs 4,2% nelle immigrate).

Il BMI e l'emoglobina glicata pregravidici sono risultati più elevati nelle donne immigrate con diabete gestazionale rispetto alle donne italiane ($p < 0,0001$) e un maggior numero delle prime effettuava terapia insulinica ($p = 0,024$). Non sono emerse invece differenze tra i due gruppi per quel che riguarda gli outcome materni: le donne immigrate partorivano un maggior numero di neonati LGA rispetto alle italiane ($p = 0,03$), ma non sono state rilevate altre differenze significative.

Tranne quindi che per i bambini LGA, gli outcome fetali e materni sono risultati comparabili tra le donne immigrate e quelle italiane.

Questo studio dimostra come donne immigrate affette da diabete gestazionale possano presentare outcome più favorevoli garantendo loro l'accesso alle cure sanitarie e rimuovendo le barriere linguistiche e culturali.

La riduzione del filtrato glomerulare e l'alterata albuminuria sono predittori indipendenti di mortalità totale e cardiovascolare nel diabete di tipo 2

Brangani C, Targher G, Zoppini G, Pichiri I, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, Bonora E

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona, Verona

Obiettivi. Gli studi prospettici che hanno esaminato l'effetto indipendente della riduzione del filtrato glomerulare e dell'albuminuria sulla mortalità cardiovascolare nel diabete di tipo 2 sono pochi e hanno fornito dei risultati controversi. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto prognostico dell'alterazione del filtrato glomerulare e dell'albuminuria sulla mortalità totale e cardiovascolare in una coorte di diabetici di tipo 2.

Metodi. Sono stati arruolati 2823 diabetici di tipo 2, regolarmente afferenti presso il Servizio di Diabetologia nel periodo 2001-2002, che erano clinicamente esenti da malattia cardiovascolare e insufficienza renale terminale. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up di 6 anni. Sono stati valutati il filtrato glomerulare (eGFR, stimato mediante l'equazione MDRD) e l'albuminuria (rapporto albumina/creatinina urinaria [ACR]). La mortalità totale e cardiovascolare è stata determinata mediante i certificati di morte.

Risultati. Al baseline, il 18% dei partecipanti aveva eGFR > 90 ml/min/1,73 m², il 59% aveva eGFR 60-89 ml/min/1,73 m², il 20% aveva eGFR 59-30 ml/min/1,73 m² e il 3% aveva eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Microalbuminuria e macroalbuminuria erano presenti rispettivamente nel 20% e 5% della coorte. Durante il follow-up, vi sono stati 309 decessi, il 53% dei quali per cause cardiovascolari. Nell'analisi di regressione univariata di Cox, la mortalità totale e cardiovascolare aumentavano progressivamente con la riduzione di eGFR e l'incremento di ACR ($p < 0,0001$ per entrambi). Nell'analisi di regressione multivariata, la riduzione di eGFR (HR aggiustato 1,53, IC al 95% 1,2-2,0, $p < 0,0001$ per ogni decremento di 1 DS) e l'aumento di ACR (HR aggiustato 1,14, IC al 95% 1,01-1,3, $p = 0,028$ per ogni incremento di 1 DS) predicavano entrambi la mortalità totale, indipendentemente da età, sesso, fumo, BMI, durata di diabete, HbA_{1c}, dislipidemia, ipertensione e uso di farmaci (ipoglicemizzanti, antipertensivi, ipolipemizzanti e antiaggreganti). Analoghi risultati erano evidenziali per la mortalità cardiovascolare.

Conclusioni. Questi risultati suggeriscono che la riduzione di eGFR e l'alterata albuminuria sono entrambi importanti fattori di rischio di mortalità totale e cardiovascolare nel diabete di tipo 2, indipendentemente dai principali fattori di rischio concomitanti.

Associazione tra fibrinogeno e arteriopatia obliterante agli arti inferiori nel diabete mellito

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

UO di Diabetologia, Malattie Metaboliche ed Endocrinologia, Ospedale Civile S. Bortolo, ULSS 6, Vicenza

La disfunzione endoteliale e l'infiammazione giocano un ruolo determinante sullo sviluppo delle complicanze diabete-correlate. Nei pazienti affetti da diabete mellito è stata osservata un'associazione tra i livelli di fibrinogeno e la mortalità cardiovascolare. Scopo di questo studio è stato valutare la relazione esistente tra i livelli di fibrinogeno e la presenza di arteriopatia obliterante agli arti inferiori, espressa dall'Indice di Winsor (ABI).

Abbiamo analizzato i pazienti che negli ultimi 5 anni erano stati sottoposti a misurazione dell'ABI e dei quali erano disponibili in un periodo antecedente non superiore a 6 mesi i seguenti dati: fibrinogeno, HbA_{1c}, colesterolo LDL, microalbuminuria, pressione arteriosa. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con lesioni trofiche agli arti inferiori nei 6 mesi precedenti la determinazione dell'ABI o con sclerosi calcifica tipo Monckeberg (ABI $> 1,3$). Sono stati identificati 1654 pazienti, stratificati in 2 gruppi: 1267 = ABI normale ($\geq 0,9 \leq 1,3$), 387 = ABI patologico ($< 0,9$).

Nell'analisi univariata il fibrinogeno mostrava un'associazione fortemente significativa con l'ABI, l'età e la durata del diabete ($p < 0,0001$), con la pressione arteriosa sistolica ($p < 0,004$) e con la microalbuminuria ($p = 0,0054$); l'HbA_{1c} mostrava anche una correlazione con il fibrinogeno ($p = 0,046$), mentre il colesterolo LDL non mostrava alcuna significatività ($p = 0,38$). Nell'analisi multivariata, dopo avere inserito tutte le variabili nel modello, l'ABI manteneva una forte associazione con il fibrinogeno ($p < 0,0001$), con la durata del diabete ($p = 0,002$) e con l'HbA_{1c} ($p = 0,09$), mentre veniva persa la significatività statistica per la microalbuminuria ($p = 0,72$), per il colesterolo LDL ($p = 0,23$) e per la pressione sistolica ($p = 0,28$).

In conclusione questi dati confermano la forte associazione tra il fibrinogeno, il controllo metabolico, espresso da HbA_{1c}, la durata del diabete e l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori.

Relazione tra parametri di lipo- e glico-ossidazione e disfunzione diastolica subclinica in soggetti con diabete di tipo 2

Burlina S¹, Sartore G¹, Piarulli F¹, Ragazzi E², Sechi A¹, Sarais C³, Cosma C¹, Fedele D¹, Lapolla A¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; ²Dipartimento di Farmacologia e Anestesiologia; ³Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova, Padova

Introduzione e scopo dello studio. La cardiomiopatia diabetica, di cui la disfunzione diastolica subclinica rappresenta la fase più precoce, determina un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco nel diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale. Scopo dello studio è la valutazione dell'influenza della lipo- e glico-ossidazione sulla disfunzione diastolica subclinica in soggetti con diabete di tipo 2, in presenza o meno di aterosclerosi avanzata.

Soggetti e metodi. Sono stati studiati 57 soggetti con diabete di tipo 2 senza segni o sintomi di cardiopatia ischemica e 27 controlli. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione ecocolor Doppler carotidea ed ecocardiografica transtoracica della funzione cardiaca sistolica (frazione di eiezione FE) e diastolica (picco di flusso transmitralico protomesodiastolico E e teledia-

stolico A, E/A, velocità di propagazione dell'onda E Vp, velocità di apertura dell'anello valvolare mitralico E' ed E/E'). Sono stati analizzati parametri di glico-ossidazione (HbA_{1c}, AGE, pentosidina), di lipo-ossidazione (malonildialdeide, LDL ossidate, anticorpi anti-LDL ossidate), di stress ossidativo (nitrotirosina) e di capacità antiossidante (vitamina E, recettori solubili degli AGE).

Risultati. Tra i 57 soggetti diabetici, 33 presentavano placche carotidee. I parametri di glico-ossidazione sono risultati significativamente più elevati nei diabetici rispetto ai controlli e, tra i diabetici, più elevati in quelli con placche carotidee (aterosclerosi avanzata). La capacità antiossidante, in particolare la vitamina E, è risultata significativamente ridotta in tutti i diabetici rispetto ai controlli, maggiormente in quelli con placche, e strettamente correlata alla presenza di queste ultime. La funzione sistolica è apparsa simile tra diabetici e controlli, mentre quella diastolica è risultata significativamente peggiorata nei diabetici e correlata al controllo glicemico, alla glico-ossidazione e alla capacità antiossidante. Tra i due gruppi di soggetti diabetici, solo la capacità contrattile atriale, rappresentata dal parametro A, è risultata significativamente diversa, peggiore nei soggetti con aterosclerosi avanzata.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che nel diabete di tipo 2 la disfunzione diastolica subclinica risente del controllo glicemico, della glico-ossidazione e della capacità antiossidante, ma non del grado di malattia aterosclerotica. Il peggioramento della capacità contrattile atriale, al contrario, appare legato alla presenza di aterosclerosi avanzata, nella cui progressione sembra svolgere un ruolo significativo la capacità antiossidante.

L'autocontrollo glicemico domiciliare nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato è efficace solo se associato a un programma educativo strutturato

Manunta R, Lisato G, Bordon P, Bacchin F, Mollo F

SOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda ULSS 18, Rovigo

Introduzione. Il valore clinico-terapeutico e l'efficacia dell'auto-monitoraggio glicemico nel raggiungimento di un buon compenso metabolico, essenziale per la prevenzione delle complicanze acute e croniche della malattia diabetica, è oggetto ancora oggi di un acceso dibattito nella comunità scientifica nazionale e internazionale. Purtroppo tutte le linee guida delle Società scientifiche diabetologiche suggeriscono con evidenze di classe B ed E l'utilizzo dell'autocontrollo glicemico domiciliare anche nel diabete di tipo 2 in terapia farmacologica non insulinica, necessariamente associato a un training educativo strutturato fornito dall'infermiere.

Materiale e metodi. In via preliminare abbiamo utilizzato un questionario esplorativo per identificare un gruppo di diabetici di tipo 2 non insulino-trattati (DM2) già operanti l'autocontrollo glicemico domiciliare e afferenti in modo consecutivo e casuale all'ambulatorio specialistico nel periodo giugno-luglio 2009.

Gli item del questionario prevedevano in particolare la raccolta dati su modalità e tempi di acquisizione del reflattometro in uso, numero e orari di esecuzione delle glicemie capillari, partecipazione a un programma specifico di addestramento. In questo modo si potevano identificare 2 gruppi di soggetti: in autocontrollo "autonomo" (A) e "strutturato" (B). Un terzo gruppo (C) è stato costituito con soggetti sempre diabetici di tipo 2 non insulino-trattati che venivano avviati all'autocontrollo con un programma educativo "intensivo". Tale protocollo prevede, in aggiunta alle tradizionali istruzioni per l'avvio dell'autocontrollo domiciliare, anche glicemie capillari settimanali ben definite per numerosità e orari, conoscenza del significato della variabilità

glicemica e delle modifiche di comportamento utili dal punto di vista nutrizionale e del movimento in relazione ai valori glicemici rilevati (autogestione attiva del compenso metabolico). A tutti i soggetti (gruppi A, B e C) venivano somministrati inoltre due questionari sulla percezione di qualità della vita e sul *locus of control*.

Dalle cartelle cliniche degli stessi sono stati raccolti i dati anagrafici e antropometrici principali (peso, altezza, BMI), i dati clinici (durata del diabete, PAO, glicemia, emoglobina glicata media prima e dopo l'inizio dell'autocontrollo), i fattori di rischio cardiovascolare associati (ipertensione, dislipidemia, fumo).

I risultati raccolti sono stati espressi come media \pm deviazione standard e/o percentuali. Le significatività statistiche sono state valutate con il calcolo del Chi quadrato e della T di Student.

Risultati. Il questionario informativo è stato somministrato a 38 DM2 che hanno dichiarato di eseguire autocontrollo glicemico domiciliare. L'acquisizione del reflattometro era nel 42% dei casi avvenuta tramite iter educativo strutturato al SD, mentre nel 58% dei casi in altre circostanze (18% da un altro familiare, 32% dal medico di medicina generale, 50% dalla farmacia). Abbiamo identificato 3 gruppi di autocontrollo: A) senza iter educativo, B) con educazione strutturata tradizionale, C) con educazione strutturata "intensiva".

I gruppi A, B, C erano rispettivamente di 22, 16 e 12 soggetti, di età, sesso e durata del DM paragonabili, mentre il BMI era maggiore nei gruppi B e C. Comparabile era anche il profilo di rischio cardiovascolare.

L'autocontrollo domiciliare era superiore agli 8 rilievi glicemici mensili nel 27% dei casi per A, 60% per B, 67% per C, con rotazione degli orari delle misurazioni in A, B e C rispettivamente nel 59%, 75%, 75%. Episodi ipoglicemici erano riscontrati nel 5% (A), 44% (B), 33% (C). L'emoglobina glicata media prima dell'inizio dell'autocontrollo era di $7,8 \pm 1,5\%$ e successivamente è stata di $7,8 \pm 1\%$ (delta = 0) nel gruppo A, $8,6 \pm 2\%$ e successivamente di $7,6 \pm 1\%$ (delta = -12%) in B, $8,7 \pm 1,4\%$ e successivamente di $7,4 \pm 0,8\%$ (delta = -15%) in C.

Il punteggio medio complessivo agli item concernenti la qualità della vita e del *locus of control* erano progressivamente maggiori nei 3 gruppi.

Conclusioni. I risultati ottenuti, peraltro su un gruppo ristretto di pazienti, ci sembrano sostenere l'ipotesi che sottende il nostro disegno di lavoro, cioè che le modalità di approccio all'auto-monitoraggio glicemico domiciliare, considerato dai diabetologi un vero e proprio strumento terapeutico, possano costituire un elemento rilevante da differenziare quando si voglia valutare l'efficacia di questa pratica.

L'approccio specialistico multidisciplinare con un uso mirato della rivascolarizzazione endoluminale riduce le amputazioni maggiori non traumatiche in soggetti diabetici

Mollo F¹, Cardaioli P², Manunta R¹, Lisato G¹, Bordon P¹, Pavan M³, Sacco A⁴, Lando A⁵, Bordin A⁶, Melina P⁶

¹SOC Diabetologia e Malattie Metaboliche; ²SOS Emodinamica Interventistica; ³SOC Ortopedia; ⁴SOC Chirurgia Vascolare; ⁵SOC Fisiatria; ⁶SOS Controllo Gestione, ULSS 18, Rovigo

Introduzione. L'analisi epidemiologica delle amputazioni in Emilia Romagna e Veneto tra il 1999 e il 2002 ha riportato un'incidenza annua di amputazioni nella popolazione non diabetica tra lo 0,7 e 0,9/10.000 e nei diabetici tra 20 e 40/10.000 con un rischio di amputazione maggiore (AmpMagg) di 8-9 volte superiore per i diabetici rispetto alla popolazione generale. Presso l'Azienda ULSS 18 di Rovigo si è adottato nell'ultimo quinquen-

nio un II livello ospedaliero diabetologico atto a garantire percorsi di prevenzione, screening delle complicanze, stratificazione degli interventi e percorsi diagnostico-terapeutici orientati al trattamento intensivo delle lesioni agli arti inferiori, ricorrendo secondo precisi criteri ecografici e ossimetrici, all'uso della rivascolarizzazione endovascolare e al follow-up con prescrizione di presidi ortesici. L'efficacia di questo modello è stata recentemente sostenuta in letteratura (Caravan RJ et al. *Diabetes Care* 2008;31; Faglia E et al. *Diabetes Care* 2009;32).

Materiale e metodi. Sono stati considerati tutti gli interventi di AmpMagg e minore (AmpMin) non traumatica degli arti inferiori operati nelle strutture pubbliche e convenzionate della ULSS 18 tra il 2004 e il 2008. La casistica è stata analizzata per quanto riguarda età, sesso, ULSS di provenienza, re-intervento, codici di diagnosi correlati (CD), afferenza al Servizio Diabetologico (SD). Sono stati utilizzati medie e DS, variazioni percentuali, rischio relativo e Odds ratio. Tutti i dati sono stati normalizzati per il numero annuale di residenti e afferenti al SD.

Risultati. Nel 2004 il numero totale di amputazioni era pari a 33,5/100.000 abitanti, con 17,6 AmpMagg e 15,9 AmpMin. Secondo i CD associati il diabete era presente nel 49% dei casi, mentre in base all'afferenza al SD erano riconducibili al diabete il 38%. L'andamento annuale delle amputazioni dimostra una costante e progressiva riduzione nel corso dei quattro anni successivi con un decremento del -26%, che raggiunge il -57% per le AmpMagg in base ai CD e -63% in base alla provenienza dal SD. Le re-amputazioni minori si sono inoltre ridotte del -11% nel gruppo SD. Il RR di AmpMagg è passato da 8 a 3,9 per i diabetici del SD, quello delle AmpMin da 16 a 16,5.

Conclusioni. L'eterogeneità e la mancata tracciabilità delle prestazioni diabetologiche rende spesso difficile indicare e sostenere l'efficacia degli interventi adottati, in particolare in Veneto. Nel nostro studio il confronto con la popolazione generale può risultare strategico per affermare che l'attività specialistica diabetologica di II livello per il piede diabetico rappresenta un valore aggiunto, estremamente efficace ed economicamente vincente nel ridurre gli esiti invalidanti della malattia diabetica.

Anemia e aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare nel diabete di tipo 2

Pichiri I, Targher G, Zoppini G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, Bonora E

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona, Verona

Scopo dello studio. È noto che l'anemia e la malattia renale cronica (CKD) sono importanti fattori di rischio di mortalità totale e cardiovascolare nella popolazione generale e in alcuni gruppi di pazienti ad alto rischio. Non è ancora noto, tuttavia, se l'anemia sia associata a un aumentato rischio di mortalità nella popolazione diabetica e se tale rischio sia modificato dalla concomitante presenza di CKD. Lo scopo dello studio è di valutare l'impatto prognostico dell'anemia sulla mortalità totale e cardiovascolare in diabetici di tipo 2, indipendentemente dalla presenza di CKD e dei fattori di rischio tradizionali.

Metodi. La coorte in studio includeva 1153 (50,4% femmine) diabetici di tipo 2, regolarmente afferenti al Servizio di diabetologia, che erano clinicamente esenti da malattia cardiovascolare, broncopneumopatia cronica ostruttiva, neoplasia e CKD in trattamento dialitico. I pazienti erano seguiti per un follow-up medio di 5 anni. L'associazione indipendente tra anemia e mortalità è stata valutata mediante l'analisi di regressione multivariata di Cox con aggiustamento per numerose variabili confondenti, inclusa la presenza di CKD.

Risultati. L'anemia (definita come Hb < 13 g/dl nei maschi e

Hb < 12 g/dl nelle donne) era presente nel 18,4% (n = 212) della coorte. Durante il follow-up, 166 (14,4%) pazienti sono deceduti, 70 (42,2%) dei quali per cause cardiovascolari. Nell'analisi di regressione univariata, l'anemia era associata a un aumentato rischio di mortalità totale (hazard ratio [HR] 2,62, IC al 95% 1,90-3,60, p < 0,001) e cardiovascolare (HR 2,70, IC al 95% 1,67-4,37, p < 0,001). Dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, fumo, ipertensione, dislipidemia, durata del diabete, emoglobina A_{1c}, uso di farmaci (ipoglicemizzanti, antipertensivi, ipolipemizzanti e antiaggreganti) e presenza di CKD (definita come e-GFR < 60 ml/min/1,73 m² e/o alterata albuminuria), l'anemia rimaneva associata a un elevato rischio di mortalità totale (HR aggiustato 2,10, IC al 95% 1,39-3,18, p < 0,001) e cardiovascolare (HR aggiustato 2,13, IC al 95% 1,16-3,89, p = 0,014).

Conclusioni. L'anemia rappresenta un importante fattore di rischio di mortalità totale e cardiovascolare nei diabetici di tipo 2, indipendentemente dalla presenza di CKD e di numerose altre variabili confondenti.

Caratteristiche e mortalità a lungo termine dell'ipoglicemia iatrogena severa nel diabete mellito di tipo 2

Rigato M, Fadini GP, Tiengo A, Avogaro A

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Padova, Padova

Premesse. L'ipoglicemia severa può rappresentare un evento di drammatica gravità nel paziente diabetico anziano, associandosi spesso a complicanze neurologiche, traumi e allo sviluppo di una sindrome coronarica acuta. Le finalità del presente studio sono volte principalmente a: 1) descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 ospedalizzati a causa di un'ipoglicemia grave; 2) individuare le variabili che predicono morbilità e mortalità a lungo termine, con particolare riferimento al tipo di trattamento anti-iperipoglicemizzante.

Materiale e metodi. In questo studio retrospettivo è stata analizzata una casistica di 126 pazienti con diabete mellito di tipo 2, ricoverati per ipoglicemia iatrogena, suddivisi in due gruppi in base all'assunzione di farmaci antidiabetici orali (ADO) o insulina. Sono stati raccolti dati relativi alle caratteristiche dell'episodio ipoglicemico (presenza o meno di coma, cadute a terra precedenti l'accesso in ospedale, valore della prima glicemia misurata su sangue capillare o plasma, durata dell'ipoglicemia), altri fattori di rischio concomitanti, complicanze relative al diabete e comorbilità croniche. Come indicatori prognostici a breve termine sono stati considerati la durata del ricovero e l'incidenza di sindrome coronarica acuta (ACS). È stata infine valutata la mortalità a lungo termine nel corso di un follow-up durato una mediana di circa due anni.

Risultati. I pazienti ricoverati per ipoglicemia presentavano un'età in media più elevata (77,2 ± 11,5 vs 70,3 ± 13,9 anni; p < 0,001) e una minore prevalenza di componenti della sindrome metabolica (27% vs 48,8%; p = 0,001) rispetto ai pazienti diabetici ricoverati per altre ragioni, ciò suggerisce indirettamente che tali soggetti siano più insulino-sensibili. Inoltre l'ipoglicemia iatrogena dei pazienti trattati con ADO si è dimostrata più grave rispetto al gruppo in trattamento insulinico, come evidenziato dalla maggior incidenza di coma (54% vs 30%; p = 0,002) e dalla maggior durata degli episodi ipoglicemici (8,1 vs 3,9 ore; p < 0,001). La durata dei ricoveri è risultata maggiore tra i pazienti in terapia con ADO (9,8 vs 8,0 giorni; p = 0,05), mentre l'incidenza di ACS non presentava differenze tra i due gruppi. La mortalità globale nel corso del follow-up è stata pari al 42,1% dei pazienti studiati, tuttavia nonostante la peggiore presentazione clinica, l'ipoglicemia da ADO si è associata a una minore mortalità a lungo termine rispetto a quella del gruppo di pazienti in terapia insulinica (31,7% vs 52,4%; p = 0,02).

Conclusioni. L'ipoglicemia severa che richiede l'ospedalizzazione del paziente presenta una gravità maggiore se determinata da ADO pur non comportando un aumento della mortalità a lungo termine.

Il pancreas artificiale, "sistema ad ansa chiusa" ottenuto utilizzando un sensore sc per il monitoraggio in continuo della glicemia, un microinfusore per la somministrazione sc di insulina e un algoritmo di controllo: studi preliminari eseguiti a Padova e a Montpellier

Rubbo I¹, Bruttomesso D¹, Maran A¹, Costa S¹, Marescotti MC¹, Vettore M¹, Tiengo A¹, Dalla Man C², Fachinetti A², Guerra S², Magni L³, De Nicolao G³, Cobelli C², Avogaro A¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova, Padova; ²Dipartimento di Ingegneria Informatica, Università di Padova, Padova; ³Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Pavia

Introduzione. Negli ultimi anni si stanno facendo molti sforzi per sviluppare un "pancreas artificiale", cioè un sistema ad "ansa chiusa" che sostituisca in modo totalmente artificiale la funzione endocrina del pancreas. Un "pancreas artificiale" è un sistema costituito da un sensore per la misurazione in continuo della glicemia, un microinfusore per la somministrazione sottocutanea continua di insulina e un algoritmo di controllo che permette di liberare insulina in quantità adeguata ai valori glicemici riscontrati.

Scopo dello studio. Nel presente studio presentiamo i dati preliminari relativi all'uso di un nuovo algoritmo basato su un approccio di tipo predittivo.

Materiale e metodi. Sei diabetici di tipo 1 in terapia con microinfusore, 3 di Padova, 3 di Montpellier, rispettivamente di età pari a 36 ± 8 e 48 ± 6 anni, con emoglobina glicata di $7,4 \pm 0,1$ e $7,3 \pm 0,3\%$, e BMI di $23,2 \pm 0,3$ e $28,4 \pm 2,2$ kg/m², sono stati studiati in due occasioni diverse, a distanza di circa 2-4 settimane, durante un ricovero di circa 22 ore. In ciascuna occasione al paziente è stato applicato un sensore sc per la misurazione in continuo della glicemia (FreeStyle Navigator®) e sostituito il microinfusore proprio con un microinfusore OmniPod®. Durante il primo ricovero è stato usato il sistema ad "ansa aperta" (la dose di insulina da somministrare veniva decisa dal paziente sulla base della misurazione glicemica), mentre durante il secondo è stata usata l'"ansa chiusa" (la dose di insulina da erogare veniva suggerita dall'algoritmo di controllo sulla base dei valori glicemici riscontrati).

Risultati. A Padova 2 dei 3 soggetti studiati hanno mostrato un controllo glicemico migliore con il sistema ad ansa chiusa rispetto a quello ad ansa aperta. In effetti la glicemia media notturna era pari a 134 mg/dl durante l'ansa aperta e a 111 mg/dl durante l'ansa chiusa. Durante lo studio ad ansa chiusa, rispetto a quello ad ansa aperta, la percentuale di tempo trascorso con glicemia > 140 mg/dl è risultato inferiore (12 vs 45%) così come la glicemia media dopo colazione (156 vs 165 mg/dl). Anche a Montpellier 2 pazienti su 3 hanno mostrato un miglior controllo glicemico durante lo studio ad ansa chiusa. Un chiaro beneficio è stato la riduzione nella frequenza di ipoglicemie notturne.

Conclusioni. Questi dati preliminari dimostrano che il sistema ad ansa chiusa, basato interamente sulla somministrazione sc di insulina in quantità adeguata alla misurazione in continuo della glicemia è fattibile e può essere applicato per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1 anche se l'algoritmo attualmente utilizzato necessita di essere migliorato.

Protocollo per l'analisi posturale di pazienti diabetici neuropatici

Sawacha Z¹, Guarneri G², Avogaro A², Cobelli C¹

¹Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università di Padova, Padova; ²Dipartimento di Malattie del Metabolismo, Policlinico Universitario, Padova

Introduzione. La neuropatia periferica, complicanza a lungo termine della malattia diabetica, porta ad alterazione biomeccanica del piede e alterazioni del fulcro del passo che si sposta verso le articolazioni più prossimali (anca). Il presente lavoro si prefigge di identificare nei soggetti diabetici le alterazioni del passo che portano all'insorgenza di ulcera mediante l'analisi biomeccanica, posturale globale, morfologica del piede.

Metodi. Sono stati eseguiti i test di analisi del cammino, analisi posturale e salita e discesa da una scala utilizzando un protocollo per l'analisi cinematica *fullbody*¹ su 66 soggetti: 20 normali (C), 20 diabetici (D), 26 N. Per le acquisizioni si è utilizzato un sistema stereofotogrammetrico a 6 telecamere BTS Srl (60 Hz) sincronizzato con 2 piattaforme di forza Bertec (FP4060-10), integrato con 2 piattaforme baropodometriche Imago Snc (0,64 cm² risoluzione, 150 Hz). È stata investigata la correlazione tra i parametri dell'analisi del cammino e l'analisi metabolica. È stata effettuata l'analisi statistica 1-way-Anova.

Risultati. Lo studio ha evidenziato le seguenti alterazioni nel cammino dei pazienti diabetici: aumento del periodo di appoggio e riduzione della fase di stacco, riduzione della mobilità articolare, diminuzione del momento di flessione-estensione relativamente a ogni articolazione (piano sagittale). Per quanto riguarda la caviglia in particolare si sono osservate alterazioni relativamente a ogni piano (sagittale, frontale e trasversale).

Discussione. Nei pazienti neuropatici maggiormente compromessi si sono registrati un maggior deficit motorio e una generale riduzione del range di movimento.

Bibliografia.

1. Leardini A et al. Gait and posture. 2007.

Alterazioni nel controllo dinamico della funzione beta-cellulare e nella *glucose effectiveness* sono responsabili dell'iniziale declino della tolleranza al glucosio endovenoso in bambini obesi italiani

Trombetta M¹, Boselli L¹, Banzato C², Muggeo M¹, Bonora E¹, Maffei C², Bonadonna RC¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Sezione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Verona, Verona; ²Dipartimento Materno-Infantile, Biologia e Genetica, Sezione di Pediatria, Università di Verona, Verona

Premesse. Si ritiene che i Caucasiche in Europa siano l'etnia meno vulnerabile alle complicanze metaboliche indotte dall'obesità. Non sono mai stati eseguiti studi dettagliati del sistema glucosio (G)-insulina (I) in bambini obesi europei.

Obiettivo. Valutare i principali determinanti dei livelli di G in bambini obesi italiani con normale omeostasi del G (NGR).

Soggetti e metodi. Sessantacinque bambini obesi (età: $10,3 \pm 1,8$ anni, media \pm SD; BMI: $28,1 \pm 3,2$ kg/m²) con NGR sono stati sottoposti a un IVGTT (12 g/m² di superficie corporea, BSA) con campionamento frequente durato 200'. Le curve di G/C-peptide e di I/G sono state analizzate con modelli matematici minimi per quantificare le sensibilità della beta-cellula alla velocità di crescita del G (DC: controllo dinamico o derivativo; unità: [pmol·m⁻²] per [mM·min⁻¹]) e alla concentrazione di G (PC: controllo statico o proporzionale; analizzato come velocità di secre-

zione di I a G = 4,0, 5,5, 8,0, 11,0 mmol/L; unità: pmol·min⁻¹·m⁻²) e le vie di utilizzazione di G [insulino-sensibilità globale, ie fegato + periferia, SI, presentata come velocità di utilizzazione di G a G = 5 mM e I = 420 pM; unità: mmol·min⁻¹·m⁻²; G effectiveness, SG, unità: ml·min⁻¹·m⁻²]. La risposta acuta dell'I (AIR) è stata calcolata come area sotto la curva di concentrazione di I fra 0' e 10' dell'IVGTT. Le mediane del G a digiuno (FPG: 4,6 mM) e 60' durante IVGTT (1h-PG: 5,3 mM) sono state usate per classificare i bambini in 4 gruppi: basso (sotto la mediana) FPG e basso 1h-PG (*LowLow*, n = 20, FPG: 4,4 ± 0,16 mM, 1h-PG: 4,4 ± 0,47 mM), alto (sopra la mediana) FPG e basso 1h-PG (*HighLow*, n = 13, FPG: 4,9 ± 0,23 mM, 1h-PG: 4,4 ± 0,58 mM), basso FPG e alto 1h-PG (*LowHigh*, n = 13, FPG: 4,3 ± 0,25 mM, 1h-PG: 7,1 ± 0,10 mM), e alto FPG e alto 1h-PG (*HighHigh*, n = 19, FPG: 5,0 ± 0,22 mM, 1h-PG: 6,5 ± 0,7 mM).

Risultati. Il peggioramento della regolazione di G era associato con crescita di età (da 9,3 ± 1,7 a 10,5 ± 1,8, p < 0,05) e BMI (da 26,6 ± 2,4 a 28,8 ± 3,2 kg/m², p < 0,05). AIR era simile nei 4 gruppi (4,9 ± 2,9, 4,6 ± 1,6, 3,4 ± 2,1 e 5,2 ± 5,2, rispettiva-

mente in *LowLow*, *HighLow*, *LowHigh* e *HighHigh*, p = 0,31). Sia SI sia SG erano ridotte (p < 0,05-0,01) in *LowHigh* e *HighHigh* (SI: 0,95 ± 0,27 e 0,96 ± 0,31; SG: 102 ± 45 e 99 ± 23) rispetto ai due gruppi con basso 1h-PG (SI: 1,5 ± 0,4 e 1,3 ± 0,4; SG: 137 ± 33 e 152 ± 50). SI, ma non SG, era inversamente correlata a DC e PC della funzione beta-cellulare (r = -0,44 e -0,43, p < 0,01 per entrambi). PC, ma non DC, era maggiore in *LowHigh* (p = 0,02) e *HighHigh* (p = 0,03) che in *LowLow*. Aggiustando per SG e SI in un modello multivariato, DC, ma non PC (p = 0,54), della funzione beta-cellulare era ~47% minore (p < 0,01) in *LowHigh* e *HighHigh* rispetto agli altri due gruppi.

Conclusioni. Nei bambini obesi italiani con NGR: 1) l'aumento di 1h-PG si associa a cali in DC della funzione beta-cellulare, in SI e in SG; 2) SI, ma non SG, è accompagnato da un incremento apparentemente compensatorio di PC della funzione beta-cellulare; 3) ergo, la riduzione di DC nella funzione beta-cellulare e il calo non compensato di SG ricoprono ruoli primari nel determinare il declino iniziale della tolleranza a G endovenoso.