

## P94. Studio dei livelli di GLP-1 durante OGTT in donne con diabete gestazionale

V. Resi, R. Lupi, A. Ghio, C. Lencioni, A. Bertolotto, S. Del Prato, L. Volpe,  
P. Marchetti, G. Di Cianni

Pisa **COMPLETARE**

### PREMESSA

Il diabete gestazionale (DG) predispone all'insorgenza del diabete tipo 2 (DM2); entrambe queste condizioni sembrano condividere gli stessi meccanismi patogenetici. Recenti osservazioni mostrano che difetti nella secrezione degli ormoni incretinici sono coinvolti nella patogenesi del DM2, ma non è ancora stato studiato se queste alterazioni si associno allo sviluppo del DG.

### SCOPO

Valutare se la secrezione del *glugagon-like peptide-1* (GLP-1) è alterata nelle donne che sviluppano DG.

### METODI

Lo studio è stato eseguito in 28 donne sottoposte ad OGTT (100 g 3 ore interpretato secondo i criteri di Carpenter e Coustan) alla  $27,32 \pm 4,1$  settimana di gestazione. In tutte le donne sono stati eseguiti prelievi seriali per la determinazione del GLP-1, glicemia, insulinemia e C-peptide. Abbiamo valutato inoltre i parametri antropometrici. Dall'OGTT sono stati ricavati i parametri di secrezione e azione insulinica, che sono stati poi combinati per derivare l'indice di secrezione e azione insulinica (ISSI = ISI Matsuda x prima fase di secrezione insulinica).

Tab. I.

	NTG (n. 16)	DG (n. 12)	p
GLP-1: 0' (pmol/l)	$29,38 \pm 9,9$	$25,18 \pm 5,3$	ns
GLP-1: 60' (pmol/l)	$38,12 \pm 12,38$	$41,73 \pm 17,1$	ns
GLP-1: 120' (pmol/l)	$38,67 \pm 15,14$	$31,79 \pm 10,4$	ns
GLP-1: 180' (pmol/l)	$37,08 \pm 23,4$	$23,19 \pm 8,28$	0,07
AUC GLP-1	$6542,01 \pm 2104$	$5863,5 \pm 1313$	ns

## RISULTATI

Dopo l'OGTT 16 donne sono risultate normotolleranti (NTG) e 12 sono risultate essere affette da DG. I due gruppi, erano comparabili per età ( $35,2 \pm 23,2$  vs.  $34,5 \pm 3,2$  anni), BMI pregravidico ( $23,36 \pm 2,86$  vs.  $25,45 \pm 4,26$  kgm<sup>2</sup>) ed incremento ponderale ( $7,88 \pm 3$  vs.  $6,45 \pm 3,8$  kg). L'area sotto la curva glicemica era significativamente maggiore nelle DG rispetto alle NTG ( $20685 \pm 2715$  vs.  $27575 \pm 3448$ ,  $p < 0,001$ ), mentre l'ISSI era significativamente minore nelle DG rispetto alle NTG ( $3873,23 \pm 1185$  vs.  $6232,13 \pm 1734$ ,  $p < 0,001$ ). I valori di GLP-1 durante la OGTT e l'AUC di GLP-1 non differivano tra i due gruppi, sebbene il valore di GLP1 a 180' risultasse sensibilmente minore (Tab. I). Non esisteva alcuna correlazione tra l'AUC GLP-1 e la risposta glicemica in corso di OGTT, l'età, il BMI, le concentrazioni insuliniche e del C-peptide.

## CONCLUSIONI

I nostri dati mostrano una sostanziale equivalenza della risposta del GLP-1 al carico glucidico tra DG e NTG. Il GLP-1 non sembra rivestire un ruolo determinante nella patogenesi del DG, in quanto probabilmente trattasi di condizione ancora precoce nella storia naturale del diabete tipo 2.

## P95. Correlazione tra disturbi afferenti allo spettro ansioso e parametri biochimici in una popolazione di pazienti diabetici di tipo 2 ambulatoriali

F. Legati, M.R. Prati\*, N. Rizzardi, E. Zarra\*\*, E. Sacchetti\*

UO 2° Medicina, Dipartimento di Medicina, Spedali Civili di Brescia; \* Clinica Psichiatrica, Università di Brescia; \*\* UO Diabetologia, Dipartimento di Medicina, Spedali Civili di Brescia

L'ansia è uno stato emotivo di comune riscontro in vari momenti e situazioni della vita umana. Può costituire una normale risposta fisiologica, sia comportamentale che psicologica, di fronte a condizioni obiettivamente difficili o inusuali e all'adattamento, ma diventa patologica quando disturba il funzionamento psichico globale, determinando una limitazione consente l'attivazione di iniziative e comportamenti utili alle capacità di adattamento dell'individuo, configurandosi come disturbo d'ansia. Tale patologia, esplicandosi attraverso differenti quadri patologici (attacco di panico, agorafobia, fobia specifica, fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo post-traumatico da stress) ha assunto le dimensioni di una grow-epidemic, coinvolgendo fino al 20% della popolazione. Lo scopo della nostra ricerca è stato quello di valutare la presenza del disturbo d'ansia ed in particolare le forme di spettro ansioso, in una popolazione diabetica non insulino-dipendente al fine di valutare la correlazione con variabili generali e clinico-metaboliche: sesso, età, durata totale della malattia diabetica e sue complicanze, sovrappeso, ipertensione arteriosa e terapie di interesse internistico. La popolazione studiata era costituita da 200 pazienti afferenti all'UO di Diabetologia degli Spedali Civili di Brescia, di entrambi i sessi, con età tra 18 ed 85 anni, affetti da diabete mellito di tipo 2, con anamnesi muta per patologie neurologiche e traumi cranici. I pazienti venivano sottoposti a valutazione psicopatologica tramite *Mini International Neuropsychiatric Interview*. La correlazione tra le variabili in esame è stata ottenuta mediante regressione multivariata utilizzando il software STATA. La popolazione in esame era composta da 104 maschi e 96 femmine, con età media pari a 65,1 anni. I disturbi d'ansia erano presenti nell'11,5% del campione (23 casi, 15 femmine e 8 maschi). L'età media di tali pazienti era di 64,2 anni (range 41-86 anni). 19 di essi presentavano ipertensione arteriosa, 8 sovrappeso corporeo e 10 complicanze legate al diabete. Il 78,2% assumeva terapia antiipertensiva, il 39,1% terapia ipocolesterolemizzante ed il 21% terapia antiaggregante. La moda della durata di malattia diabetica nei pazienti con disturbi d'ansia si attestava tra gli 11 ed i 15 anni. L'agorafobia (16 pazienti) è risultata essere prevalente rispetto agli altri disturbi dello spettro ansioso, quali: disturbo d'ansia generalizzato, fobia sociale e disturbo di panico (rispettivamente 3, 3 ed 1 paziente). Nonostante una maggior prevalenza del disturbo d'ansia nel paziente diabetico rispetto alla popolazione generale,

non è stata evidenziata nessuna correlazione con variabili antropometriche, terapie, durata o complicanze del diabete mellito di tipo 2.

Gli studi fino ad ora eseguiti che avevano in oggetto le correlazioni esistenti fra diabete e patologia ansiosa sono stati condotti o da psichiatri o da diabetologi e, per questo motivo, non è stata posta dagli autori degli studi stessi una netta separazione tra diabete tipo 1 o tipo 2 e la presenza di diagnosi afferenti allo spettro ansioso che fossero classificate in modo preciso tramite il DSM-IV-TR e valutate tramite scale specifiche e specificatamente uniformi.

Il primo studio che ha valutato la presenza di patologia psichiatrica non specificata nella popolazione diabetica risale al 1986 (Lustman et al.) ma i pazienti presi in esame erano indifferentemente tipo 1 e tipo 2 e lo scopo di tale studio era valutare se la patologia psichiatrica fosse in relazione ad un cattivo controllo metabolico, cosa che fu verificata.

Nel 1988 gli psichiatri della *Washington University School of Medicine* si focalizzarono sui disturbi d'ansia generalizzati, affermando che la prevalenza di tali disturbi era maggiore nei diabetici ma affermando altresì che non erano disponibili al momento studi sistematici per determinare se il trattamento della patologia psichiatrica potesse migliorare il controllo metabolico. Nemmeno in tale studio era presente una differenziazione del tipo di diabete o una classificazione dei disturbi d'ansia.

In uno studio del 1993, anch'esso condotto da psichiatri (Jalenques et al.), si concludeva che nei pazienti diabetici (tipo 1 e 2) si presentava un'alta prevalenza di patologia ansiosa e depressiva e suggerivano un approccio terapeutico specifico a tali pazienti.

Nel 1995 Lustman, con un articolo pubblicato su *Diabetes Care*, pur non differenziando tra i diversi tipi di diabete, dimostrò che la terapia con benzodiazepine (alprazolam) migliorava l'equilibrio metabolico dei pazienti diabetici attraverso un meccanismo indipendente.

Il primo studio che coinvolse solo pazienti diabetici tipo 1 (Berlin et al.) evidenziò che la riduzione dei sintomi ansiosi portava ad un miglior equilibrio metabolico nei pazienti stessi.

Nel 2002 una review di prevalenza condotta da Grigsby, stimò che la percentuale di diabetici affetta da disturbo d'ansia era del 14%; ciò concorda sostanzialmente con il nostro studio che evidenzia come nella popolazione diabetica da noi studiata l'11,5% dei pazienti fosse affetto da tale condizione patologica. Si sottolineava inoltre che non c'erano differenze statisticamente significative tra diabetici tipo 1 e tipo 2. Veniva altresì sottolineato come ulteriori studi di tipo epidemiologico fossero necessari per determinare la prevalenza dell'ansia in una più ampia popolazione di diabetici.

Partendo dai nostri risultati, in cui non si è evidenziata alcuna correlazione statisticamente significativa tra disturbi d'ansia e complicanze della malattia o durata di malattia o terapia concomitante, ci si è posti la domanda se l'aumentata prevalenza di tale patologia rispetto alla popolazione non diabetica fosse funzione del diabete stesso o della presenza di particolari situazioni biochimico-cliniche che ne identificassero la situazione metabolica e le complicanze.

A questo proposito, nel 2003 uno studio della Mayo Clinic comparò la presenza di ansia e depressione in tre differenti popolazioni di pazienti affette da ipertensione, asma o artrite. Nei pazienti che erano anche diabetici tipo 2 la presenza di ansia era significativamente aumentata rispetto ai non diabetici con le stesse comorbidità.

La patologia diabetica risultava quindi essere un fattore aggravante per la presenza di disturbi d'ansia.

Uno studio tedesco del 2005 (Hermanns et al.) valutò la prevalenza di disturbi d'ansia nella popolazione diabetica, senza differenziare tipo 1 e tipo 2, stabilendo che tale valore fosse del 5,9% con un ulteriore 19,3% di pazienti che presentavano alcuni sintomi relativi al disturbo ansioso. Lo studio era stato svolto su 420 pazienti ma non erano state indagate le diverse forme del disturbo ansioso che abbiamo considerato nel presente studio.

Altri lavori successivi avevano inoltre sottolineato come nella popolazione diabetica (1 e 2) i disturbi d'ansia fossero prevalenti rispetto ai non diabetici.

Dai dati della letteratura, emerge inoltre che l'ansia sembra possa avere anche un ruolo "protettivo" sul diabete, facilitandone la diagnosi; in uno studio del 2008 Hall et al. evidenziarono infatti come nei pazienti ansiosi alla diagnosi della malattia si giungesse prima e con HbA<sub>1c</sub> più bassa rispetto ai non ansiosi.

Per valutare se altre patologie croniche quali l'asma si associassero a un aumento della prevalenza di depressione o di patologia ansiosa, un gruppo di studio Nigeriano, coordinato da Mosaku, ha paragonato la popolazione sana a quella asmatica.

I risultati hanno dimostrato come la presenza di ansia fosse maggiore negli asmatici (34%) rispetto ai diabetici (20%) e ai sani (8%) mentre la depressione fosse presente maggiormente nei diabetici (20%) rispetto agli asmatici (12%) e ai sani (4%).

Nell'ultimo studio pubblicato sull'argomento "Ansia e diabete" da Li e collaboratori, eseguito negli Stati Uniti, si è confermato che il diabete era associato ad una maggiore incidenza di ansia, particolarmente nella popolazione ispanica e nei giovani maschi.

Nemmeno in questi studi era comunque presente una classificazione del tipo di disturbo ansioso.

In uno studio preliminare e non ancora pubblicato dell'Università di Torino, principalmente rivolto alla depressione nel diabetico, è emerso come dato collaterale che l'ansia era presente nel 9,6% dei diabetici tipo 2 considerati e che tale condizione non era correlata all'età, né ai valori di HbA<sub>1c</sub> (espressione dell'equilibrio metabolico) o ad altre caratteristiche cliniche dei pazienti studiati.

Dalla "summa" di questi studi si evince come la prevalenza della patologia afferente al disturbo d'ansia sia aumentata rispetto alla popolazione generale ma non viene evidenziato in modo preciso ed uniforme quali siano i quadri psicopatologici di più importante significato nel paziente diabetico nell'ambito del disturbo ansioso.

Pur nell'assenza di qualsiasi correlazione statisticamente significativa, all'interno dei risultati del nostro studio non è possibile non sottolineare come tra i 23 pazienti che hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi di disturbo d'ansia, una gran parte, pari al 70% (16 casi, 8% del campione generale) presentasse agorafobia.

Tale dato può essere interpretato alla luce di quella che è la definizione del disturbo agorafobico e cioè del timore di luoghi o situazioni dai quali può risultare difficoltoso od imbarazzante allontanarsi rapidamente oppure nei quali non si possa immediatamente essere soccorsi in caso di malessere improvviso.

Il paziente diabetico, per ciò che è caratteristico del tipo di patologia, può, ad esempio, essere soggetto a comparsa di ipoglicemia o, più in generale, ad accusare sensazioni di malessere che può attribuire a ipoglicemia e tali da costringerlo a ricorrere al più presto ad adeguate contromisure.

La presenza di fobia sociale e di disturbo d'ansia generalizzato, pur in un numero nettamente inferiore di casi, potrebbe comunque essere dovuto allo stesso meccanismo anche se la presenza di tali patologie è comunque sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Il disturbo di panico, nella nostra rilevazione, non ha mostrato alcuna differenza rispetto alla popolazione generale: la prevalenza nei diabetici tipo 2 era sostanzialmente sovrapponibile ai non diabetici.

In conclusione, sulla base delle evidenze del presente studio, è possibile sottolineare in particolar modo i seguenti aspetti:

- 1) la prevalenza del "disturbo d'ansia" complessivamente considerato, nel paziente diabetico, si conferma (come già dimostrato in letteratura) significativamente maggiore rispetto al soggetto non diabetico;
- 2) la presenza delle complicanze della malattia diabetica non incide sul determinismo del "disturbo d'ansia";
- 3) fra le diverse espressioni del "disturbo d'ansia", l'agorafobia rappresenta la condizione nettamente più frequente, in linea con il quadro psicodinamico che pone il paziente diabetico in una comprensibile condizione di "timore", in quanto malato cronico, di non poter essere soccorso e aiutato in caso di bisogno.

In considerazione tuttavia dell'elevato numero di pazienti con disturbi dello spettro ansioso nella popolazione diabetica da noi studiata e della scarsa quantità di studi relativi a quest'argomento, si può comunque affermare come l'ansia possa essere tra le più misconosciute complicanze della malattia diabetica.

# P96. Ottimizzazione del controllo glicemico materno durante il parto mediante applicazione di un sistema di monitoraggio glicemico in continuo (CGM)

A. Ghio, C. Lencioni, F. Romero, F. Pancani, V. Resi, A. Bertolotto, S. Del Prato, L. Volpe, G. Di Cianni

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana*

## PREMESSA

È ormai chiaramente dimostrato che elevati livelli glicemici materni durante le varie fasi del parto e nelle ore precedenti determinano la comparsa d'ipoglicemia neonatale e che questa può essere prevenuta mediante l'applicazione di rigidi protocolli di monitoraggio glicemico, finalizzati a raggiungere valori glicemici predefiniti.

## SCOPO

Valutare l'efficacia di un protocollo di monitoraggio glicemico mediante l'impiego di CGM (GUARDIAN-RT®) durante il parto, per l'ottimizzazione della glicemia materna e la prevenzione dell'ipoglicemia neonatale.

## METODI

Lo studio è stato condotto in 13 gravidanze diabetiche (8 DM1, 1 DM2, 3 con diabete gestazionale) tutte in terapia insulinica multi-iniettiva, che hanno espletato il parto mediante taglio cesareo (TC) elettivo. CGMS è stato posizionato 24 ore prima del TC. La terapia insulinica in corso è stata mantenuta fino alla sera precedente e al mattino dell'intervento è stato applicato un sistema di infusione a due vie; I via: soluzione glucosata 5% con infusione basale 125 ml/ora; II via: soluzione fisiologica 100 cc con 50 UI di insulina ad azione pronta. Le velocità d'infusione sono state variate in base ad un algoritmo predefinito ed in relazione ai valori glicemici registrati dal CGM. Il target glicemico materno era fissato fra 70 e 120 mg/dl. Abbiamo considerato glicemie neonatali inferiori a 30 mg/dl diagnostiche per ipoglicemia.

## RISULTATI

Il parto è avvenuto in media alla  $36,3 \pm 1,2$  settimana di gravidanza, in sei casi pretermine. Le glicemie medie a 24, 8 e un'ora prima del parto erano rispettivamente  $119 \pm 14$ ,  $115 \pm 42$  e  $108 \pm 31$  mg/dl mentre al momento della nascita erano  $103 \pm 29$  mg/dl.

Il fabbisogno insulinico calcolato nell'intervallo di tempo compreso tra l'applicazione del sistema di infusione e la fine del parto è stato  $3,4 \pm 3,5$  UI ed il glucosio infuso  $9 \pm 4$  g. Tutti i neonati erano in buone condizioni di salute (Apgar al V minuto tra 8 e 9) con peso medio alla nascita di  $3203 \pm 406$  g. La glicemia neonatale media registrata ad un'ora dalla nascita era di  $38 \pm 6$  mg/dl ed i casi di ipoglicemia neonatale sono stati 2 (entrambi in neonati pretermine).

La glicemia materna a distanza di una e due ore dopo il parto era  $110 \pm 39$  e  $143 \pm 45$  mg/dl, rispettivamente.

La glicemia neonatale è risultata inversamente correlata alla glicemia materna registrata ad 24, 8 ed 1 ora prima del parto e al momento della nascita (tutte le  $p < 0,01$ ). Dopo analisi multivariata, solo la glicemia materna al momento della nascita risultava indipendentemente correlata con la glicemia neonatale (F test = 20,4%;  $p < 0,01$ ).

## CONCLUSIONI

La nostra esperienza, pur se condotta su un numero limitato di casi, consente di affermare che l'utilizzo del dispositivo CGM, permette uno stretto monitoraggio dei livelli glicemici durante il parto e nell'immediato post-partum. Un'ulteriore ottimizzazione del protocollo in atto con target glicemici più bassi, si rende necessaria al fine di prevenire completamente l'ipoglicemia neonatale.



## P97. Tiazolidinedioni e QUS calcaneare in pazienti con diabete mellito di tipo 2

P. Romagni, V. Montani, G. Fiore, B. Raggiunti, P. Di Berardino

UO Diabetologia, PO Atri, ASL Teramo

### INTRODUZIONE

Recenti studi *in vitro* hanno rilevato come i tiazolidinedioni (TZDs) esercitino degli effetti negativi a livello osseo. Tali dati venivano successivamente rinforzati dagli eventi avversi riportati nel corso di trial clinici condotti su donne affette da diabete mellito di tipo 2. I trial clinici a breve termine mostravano, infatti, una perdita di massa ossea nelle donne in terapia con tiazolidinedioni, sia pioglitazone che rosiglitazone. Dal momento che i TZDs sono farmaci comunemente utilizzati nella terapia orale del diabete mellito di tipo 2, è di fondamentale importanza chiarire l'effettiva influenza che esercitano a livello del metabolismo osseo e il loro esatto meccanismo d'azione.

Lo studio ADOPT evidenziava un aumento del rischio di frattura nelle donne arruolate, ma non negli uomini <sup>1</sup>. Il rischio di frattura sembrava più evidente in siti atipici per le fratture da fragilità (piede, mano, ecc.) e aumentava dopo circa 1 anno di terapia con rosiglitazone. Tali dati non sembravano essere dipendenti dallo stato menopausale. Anche per quanto riguarda il pioglitazone, veniva segnalato un aumentato rischio di frattura nelle donne, ma non negli uomini in terapia con tale farmaco <sup>2</sup>. L'aumentato rischio di frattura rilevato nei soggetti in terapia con TZDs è stato associato ad una riduzione dei marker di neo-formazione ossea. Il ruolo che il PPARgamma esercita nei confronti del metabolismo osseo non è ancora chiaro.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la mineralizzazione ossea con QUS calcaneare ed il metabolismo osteo-calcico in soggetti con diabete mellito di tipo 2 in terapia con tiazolidinedioni, sia rosiglitazone che pioglitazone.

### MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato 12 soggetti, 6 maschi e 6 femmine in epoca post-menopausale da almeno 5 anni, in terapia da almeno 6 mesi con rosiglitazone o pioglitazone ± metformina.

I pazienti sono stati sottoposti a QUS calcaneare e valutazione dei seguenti parametri ematochimici: HbA<sub>1c</sub>, calcemia, 25-OH-Vitamina D e fosfatasi alcalina ossea. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando t-test e analisi di regressione semplice.

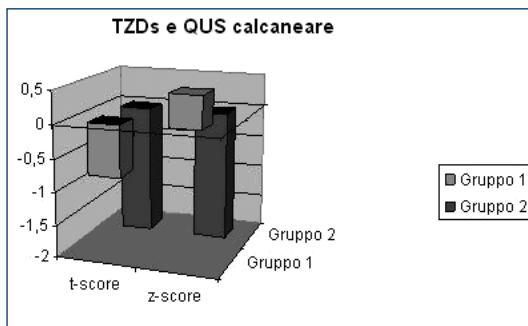
### RISULTATI

I soggetti in terapia con pioglitazone (Gruppo 1, n = 5) e i soggetti in terapia con rosiglitazone (Gruppo 2, n = 7) non differivano statisticamente per sesso ed età (Gruppo 1: 61 ± 10

Tab. I.

	Gruppo 1	Gruppo 2	p-value
HbA <sub>1c</sub> (%)	7 ± 0,8	6,8 ± 1	ns
Calcemia (mEq/l)	4,69 ±,109	4,66 ±.,137	ns
CTX sierico (pg/ml)	401 ± 119	339 ± 119	ns
Fosfatasi alcalina (U/L)	86 ± 47	57,5 ± 15,9	,2
25-OH-vit D (ng/ml)	15 ± 1,6	9,71 ± 2,56	,0060

Fig. 1. TZDs e QUS calcaneare.



anni; Gruppo 2: 55 ± 8). I pazienti erano in terapia con rosiglitazone da 19 ± 7 mesi e con pioglitazone da 15 ± 5 mesi (p value,3).

Il gruppo 2 mostrava valori di t-score e z-score inferiori rispetto al gruppo 1 (T-score -2,029 vs. -0,8; z-score -,2 vs.,550), anche se tale differenza non raggiungeva la significatività statistica (Fig. 1).

I valori di HbA<sub>1c</sub> (Gruppo 1: 7%; Gruppo 2: 6,8%) e calcemia (Gruppo 1: 4,69 ±,109 mEq/l; Gruppo 2: 4,66 ±,137) non differivano nei 2

gruppi. Il Gruppo 2 mostrava valori di CTX sierico (Gruppo 1: 401 ± 119 pg/ml; Gruppo 2: 339 ± 119 pg/ml) e fosfatasi alcalina (Gruppo 1: 86 ± 47 U/L; Gruppo 2: 57,5 ± 15,9 U/L; p-value,2) lievemente soppressi rispetto al Gruppo 1, anche se tali dati non raggiungevano la significatività statistica. I livelli di 25-OH-vitamina D risultavano inferiori nel gruppo in terapia con rosiglitazone in maniera statisticamente significativa (Gruppo 1: 15 ± 1,6 ng/ml; Gruppo 2: 9,71 ± 2,564 ng/ml; p-value,0060) (Fig. 1).

Effettuando una curva di regressione, si evidenzia una correlazione inversa con tendenza alla significatività (R squared,1) tra anni di terapia e t-score.

## CONCLUSIONI

Alcuni trial clinici hanno recentemente mostrato come i TZDs aumentino il rischio di frattura e la perdita di massa ossea nelle donne, indipendentemente dall'epoca menopausale. Dal momento che anche gli studi *in vitro* hanno evidenziato un effetto osteopenico da parte di queste molecole, è verosimile che l'attivazione del PPARgamma possa giocare un ruolo cruciale nella perdita di massa ossea.

I nostri dati preliminari mostrano come i soggetti in terapia con rosiglitazone abbiano un t-score nel range dell'osteopenia. Tali soggetti mostrano, inoltre, livelli più soppressi dei markers ossei e bassi valori di vitamina D rispetto al gruppo in terapia con pioglitazone. La durata della terapia con glitazoni sembra, inoltre, incidere negativamente sui livelli di t-score registrati.

Dal momento che i TZDs sono farmaci ampiamente utilizzanti nella terapia del diabete mellito di tipo 2, appare di fondamentale importanza studiare i loro effetti a livello multi-distrettuale. Ulteriori dati sono, quindi, necessari al fine di chiarire il meccanismo d'azione dei TZDs sul metabolismo osseo.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
- <sup>2</sup> Takeda, *Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with pioglitazone for type 2 diabetes mellitus*. Letter to health care providers, March 2007.

# P98. Chirurgia bariatrica e diabete mellito tipo 2

C. Vitale, R. Cristino, M. De Santis, A. Marra, G. Santomiero, M. Malerba

*Centro Multidisciplinare per la Terapia Chirurgica della Grande Obesità e Malattie Metaboliche, Ospedale "S. Timoteo", Termoli*

La chirurgia è l'approccio più efficace a lungo termine per il trattamento dell'obesità patologica, cioè di una obesità con indice di massa corporea  $> 40$ , e siccome una buona parte dei questi pazienti è affetto da diabete di tipo 2, anche per il trattamento di quest'ultimo, che costituisce la maggiore minaccia di morte e la complicanza più grave per la qualità della vita.

Infatti, come nel resto del mondo, anche in Italia il diabete di tipo 2 è in continua crescita a causa dell'aumento dell'obesità e della sedentarietà, e le complicanze: coronariche e cerebrovascolari sono la prima causa di morte per il diabetico, mentre la retinopatia e il piede diabetico sono rispettivamente la prima causa di cecità e di amputazione.

L'ipotesi del trattamento chirurgico del diabete di tipo 2 pertanto assume una notevole valenza in quanto, specifiche tecniche di chirurgia bariatrica, sono capaci di indurre una remissione prolungata del diabete di tipo 2, in oltre l'80-90% dei casi, e le casistiche cliniche documentano remissioni stabili anche oltre i dieci anni.

Nell'Ospedale "S. Timoteo di Termoli", già da qualche anno, è attivo il "Centro Multidisciplinare per la terapia Chirurgica della grande obesità e malattie metaboliche", guidato dal dott. Michele Malerba, direttore della UOC di Chirurgia Generale del Presidio, affiancato da un team multidisciplinare che include, oltre alla figura professionale del chirurgo, l'endocrinologo, il nutrizionista, lo psicologo e di caso in caso altre figure professionali (endoscopista, ecografista, internista ...) chiamate a consulenza, per preparare il paziente all'intervento e per la gestione del decorso ospedaliero.

In particolare il team presiede l'indicazione al trattamento, il tipo di procedura (visita e pre-ricovero e ricovero) e al follow-up successivo all'intervento a 3 mesi, a sei mesi e, successivamente, annualmente, facendosi carico delle eventuali esigenze e necessità del paziente a tempo indeterminato (nei pazienti diabetici i controlli si integrano con i protocolli diabetologici).

La scelta della tecnica dipende dalle caratteristiche del paziente: età, tipo e grado di obesità, comportamento alimentare-collaborazione, malattie correlate e rischio operatorio e tenendo conto delle indicazioni che sono:

- BMI  $> 40 \text{ kg/m}^2$  o  $> 35 \text{ kg/m}^2$  se presenti patologie associate;
- età compresa tra i 18 e i 60 anni;
- obesità di durata superiore ai 5 anni;
- dimostrato fallimento di tentativi precedenti di perdere peso con tecniche diverse dalla chirurgia;

Tab. I.

Interventi eseguiti	T	M	F	Età media	DM tipo2	Ipogl. orali	Insulina	Dieta	BMI M
Bendaggio gastrico	11	2	9	39,7	0				41,71
Diversione bilio-pancreatica	52	14	38	40,4	7	5	2	0	44,07
Gastroplastica verticale	1	0	1	24	0				41,38
By pass bilio-intestinale	44	9	35	36,5	8	6	0	2	43,88
Totale	108								

Tab. II.

DBP	Ipogl. orali	Insulina	Dieta	BMI M	HbA1c
All'entrata	5	2	0	44,07	8,9
Follow-up a 3 anni	1	0		31,4	6,1
<b>BPBI</b>					
All'entrata	6	0	0	43,88	7,9
Follow-up a 3 anni	2	0	0	32,0	6,3

- disponibilità a sottoporsi a controlli medici per tutta la vita.

Le controindicazioni sono:

- obesità secondarie a cause endocrine;
- rischio operatorio troppo alto;
- presenza di patologie gravi non legate all'obesità;
- malattie psichiatriche severe;
- abuso di alcool e droghe;
- bulimia nervosa.

Dei 108 interventi eseguiti (Tab. I) 44 pazienti, 9 di sesso maschile, 35 di sesso femminile diabetici di tipo 2 in trattamento farmacologico orale o dietetico sono stati sottoposti ad intervento di BPBI, 52 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di DBP, 14 di sesso maschile, 38 di sesso femminile, di cui 7 erano diabetici di tipo 2 in trattamento insulinico o farmacologico orale.

Mentre il bypass Bilio Intestinale è un intervento che consiste nell'escludere (in modo completamente reversibile) dal passaggio degli alimenti la maggior parte dell'intestino tenue creando una restrizione della superficie intestinale assorbente e, di conseguenza, un marcato incremento della velocità di transito del contenuto intestinale, l'intervento di DBP consiste in una gastresezione parziale che conserva una tasca gastrica di circa 300-400 cc. e in una deviazione interna del piccolo intestino che permette l'incontro tra gli alimenti e le secrezioni biliare e pancreatica negli ultimi 50-70 cm di ileo prima della valvola ileo-cecale, determinando un malassorbimento selettivo specialmente per i grassi e per gli amidi, ed una azione di ripristino di una normale sensibilità all'insulina e quindi riduzione della produzione di insulina.

In entrambe le tipologie di intervento nei follow-up seguiti all'intervento, associati ai periodici controlli presso l'ambulatorio di diabetologia, oltre alla riduzione del peso, si è registrato un netto miglioramento dell'iperglicemia, o una vera e propria remissione, con

Tab. III. Caso clinico di DBP

	All'entrata (2003)	Follow-up a 6 anni
Peso	121 kg	78 kg
BMI	50,4	32,5
HbA1c	11,2	5,9
Glicemia a digiuno	320 mg/dl	97 mg/dl
Terapia	Metformina + sulfanil	Sospesa
Comorbidità	Ip. art. + ipercolest	Regredite

valori di glicemia normali che hanno reso non necessaria l'assunzione di farmaci di alcun tipo compresa l'insulina (Tab. II).

I dati oggi a nostra disposizione, aldilà di una valutazione complessiva delle interessanti aspettative sulla appropriatezza dell'intervento chirurgico come terapia del diabete mellito tipo 2, nei pazienti in cui il rischio operatorio sia accettabile, ci permettono di valutare i benefici per singola tipologia di intervento e di valutarne, in futuro, gli effetti a lungo termine (Tab. III).

### Bibliografia di riferimento

- Busetto L. *Terapia chirurgica dell'obesità: indicazioni e controindicazioni*. [http://www.sio-obesita.org/documenti/sio\\_010.pdf](http://www.sio-obesita.org/documenti/sio_010.pdf).
- de Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Martin T. *Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up*. Ann Nutr Metab 2008;53:234-9.
- Eckhauser AW, Richards WO, Fowler MJ. *Bariatric surgery for patients with diabete*. Clinical Diabetes 2007;25:83-9.
- Mingrone G. *Meccanismi di reversibilità del diabete mellito di tipo 2 dopo chirurgia metabolica*. G It Diabetol Metab 2009;29:17-25.
- Olesen SC, Hansen DL, Almdal T, Bendtsen F, Nordgaard I, Hvolris LE, et al. *Surgical treatment of diabetes mellitus type 2*. Ugeskr Laeger 2009;171:615-7.
- Shah M, Simha V, Garg A. *Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4223-31.

## P99. Indici ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra, prima e durante terapia con inibitori del DPP4, in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Dati preliminari

E. Caiazzo, A. Sannino, V. Marrone\*, F. Cinque\*\*, A. Giannino\*\*, F. Comentale\*\*,  
G. Ghidella\*\*, V. Ritorto\*\*, F. Beneduce\*\*

*Dottorando in Medicina, Università di Napoli Federico II; \* Dottorando in Medicina, II Università di Napoli (SUN);*

*\*\* UOC Medicina Interna, OORR Penisola Sorrentina, ASL NA 5, Regione Campania*

### PREMESSA

Come è noto oltre il 75% dei pazienti con diabete mellito muore per cause cardiovascolari <sup>1</sup>. Secondo l'OMS il rischio relativo di cardiopatia ischemica è, rispetto alla popolazione non diabetica, pari a 1,5-1,7 nei soggetti diabetici di sesso maschile e di 1,7-4,0 in quelli di sesso femminile. La coronaropatia aterosclerotica è nel diabetico più grave, diffusa ed estesa rispetto al non diabetico <sup>2</sup>. Nel diabete, inoltre, coesiste una patologia cardiaca che è indipendente dalla malattia aterosclerotica, ed è contraddistinta da un deficit contrattile del tessuto cardiaco, la cosiddetta "Cardiomiopatia Diabetica" <sup>3</sup>. Pertanto un buon farmaco antidiabetico, oltre all'ovvia attività ipoglicemizzante, deve, quantomeno, non aumentare il rischio cardiovascolare, sia per quanto riguarda la coronaropatia nel diabetico, sia per quanto riguarda il deficit contrattile del tessuto miocardico. Ai farmaci ipoglicemizzanti orali sono stati in passato attribuiti effetti cardiovascolari negativi: le sulfalinuree sono state imputate di ostacolare il "precondizionamento ischemico" cioè la vasodilatazione che segue un evento ischemico, a causa del loro effetto sui canali del potassio, non solo a livello pancreatico, ma anche a livello vasale <sup>4</sup>. La stessa metformina va utilizzata con prudenza in pazienti con scompenso cardiaco congestizio in classe III-IV NYHA. Negli ultimi anni anche ai tiazolidinedioni o glitazoni, farmaci insulino sensibilizzanti, è stata attribuita un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco e di morbidità e mortalità cardiovascolare <sup>5</sup>. La recente introduzione in terapia di nuovi farmaci quali gli incretinomimetici e gli inibitori del DPP4 ha aperto nuove prospettive nel trattamento dei soggetti con diabete mellito di tipo II. Per incretina si intende un peptide, secreto in risposta all'ingestione di un pasto che, a concentrazioni fisiologiche è in grado di stimolare il rilascio di insulina <sup>6</sup>. Il GIP (*Glucose-Mediated Insulinotropic Polypeptide*) ed il GLP-1 (*Glucagon-like Peptide-1*) sono secreti il primo dalle cellule K del duodeno, il secondo dalle cellule L dell'intestino tenue: essi potenziano la secrezione insulinica a livello della  $\beta$ -cellula, inibiscono la secrezione di glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico e secondo alcuni studi potrebbero inibire l'apoptosi e attivare la rigenerazione  $\beta$ -cellulare <sup>6,7</sup>. GLP-1 e GIP una volta secreti, vengono rapidamente degradati ad opera del dipeptidyl-peptidasi-4 (DPP4) <sup>8</sup>. Di conseguenza l'emivita

dei due peptidi è molto breve nell'ordine di 2 e 7 minuti rispettivamente. Per ovviare alla rapida degradazione delle incretine e ottenere un apprezzabile effetto farmacologico sono stati messi a punto:

- 1) agonisti del recettore GLP-1 resistenti all'azione del DPP4 (exenatide);
- 2) GLP-1 coniugato con albumina (liraglutide);
- 3) inibitori del DPP4 (sitagliptina, vildagliptina).

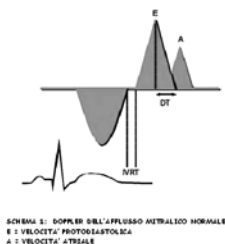
Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, il GLP-1 sembrerebbe ridurre i valori di pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, migliorando la vasodilatazione endotelio-mediata e aumentando la contrattilità miocardica nel post-infarto nell'uomo<sup>9 10</sup>. Per quanto riguarda gli inibitori del DPP4, non è stato osservato alcun effetto sui fattori di rischio cardiovascolare, tuttavia il vildagliptin non è indicato in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e va impiegato con cautela sempre nei pazienti NYHA I-II, in quanto sembrerebbe essersi verificata in alcuni casi un certo grado di ritenzione idrica<sup>11</sup>.

Noi abbiamo preso in esame gli indici ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra prima e durante terapia con inibitori del DPP4 in soggetti con diabete mellito di tipo II.

## MATERIALI E METODI

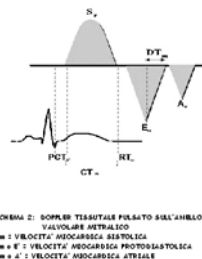
Abbiamo selezionato 20 pazienti con diabete mellito di tipo II, di età media  $53,5 \pm 7,18$ , 11 di sesso femminile 9 di sesso maschile con durata media di malattia di  $7,6 \pm 2,3$  anni in terapia da almeno 6 mesi con metformina 2 gr die e valori di emoglobina glicata  $> 7,5\%$ . L'emoglobina glicata è stata determinata con il metodo della cromatografia su colonne. Abbiamo escluso i soggetti con ipertensione arteriosa e/o segni clinici o strumentali di cardiopatia ischemica. Ai pazienti selezionati abbiamo consigliato di aggiungere alla terapia con metformina gli inibitori del DPP4, in 13 casi sitagliptin 100 mg al di in 7 casi vildagliptin 100 mg al di. Abbiamo sottoposto i nostri pazienti ad ecocardiogramma colordoppler con sonda settoriale 2,5 mHz, e prima dell'aggiunta degli inibitori del DPP4, e 6 mesi dopo questa, sono stati determinati la frazione di eiezione FE, indice di funzione sistolica ventricolare sinistra e il rapporto tra la velocità dell'afflusso mitralico proto diastolico, misurata al doppler pulsato (onda E) e velocità miocardica protodiastolica misurata mediante doppler tissutale all'anello mitralico (onda E1), indice di funzione diastolica ventricolare sinistra (Figg. 1, 2).

**Fig. 1.** Doppler dell'afflusso mitralico normale.



**E = velocità protodiastolica;** A = velocità atriale.

**Fig. 2.** Doppler tissutale pulsato sull'anello valvolare mitralico.



**Sm = velocità miocardica** sistolica; Em o E' = velocità miocardica protodiastolica; Am o A' = velocità miocardica atriale.



## RISULTATI

I valori medi dell'emoglobina glicata che prima dell'aggiunta degli inibitori del DPP4 erano di  $8,08 \pm 1,15$  si riducono a  $7,17 \pm 1,21$ , con una differenza significativa di  $0,91 \pm 0,85$  ( $p < 0,01$ ) (Fig. 3). La FE media, prima del trattamento con gli inibitori del DPP4 è di  $64,20 \pm 6,62$ , a 6 mesi dall'aggiunta degli inibitori è aumentata in maniera non significativa con una media di  $66,05 \pm 4,30$ . Il rapporto E/E1, indice di funzione diastolica ventricolare sinistra se è  $< 8$  viene giudicato normale, se  $> 15$  è patologico. Tale rapporto E/E1, che prima della terapia con inibitori del DPP4 era in media  $7,07 \pm 1,42$ , aumenta in maniera non significativa a  $7,21 \pm 1,07$  (Fig. 4).

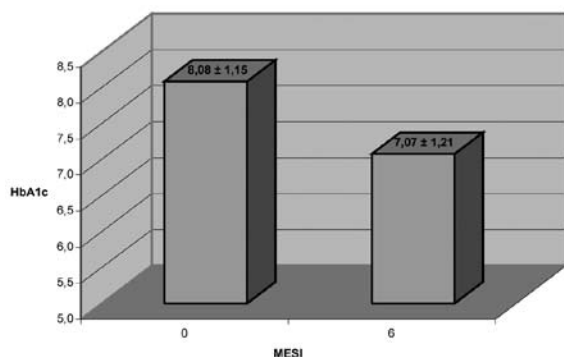


Fig. 3. HbA<sub>1c</sub>.

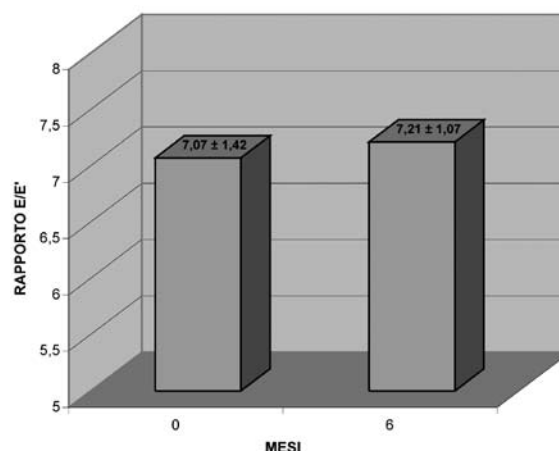


Fig. 4. Rapporto EE1.

## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti mostrano che l'aggiunta di inibitori del DPP4 alla terapia con metformina in pazienti con diabete mellito di tipo II migliora significativamente, dopo 6 mesi, il compenso metabolico, espresso come valori di emoglobina glicata, senza peggiorare la funzionalità contrattile del ventricolo sinistro, sia sistolica (valutata con la FE) che diastolica, valutata attraverso gli indici ecocardiografici. Tali conclusioni comunque, vista l'esiguità del campione in esame e la breve durata del trattamento necessitano senz'altro di ulteriori conferme.

## Bibliografia

- 1 Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
- 2 Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
- 3 Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-41.
- 4 Bell DSH. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006;174:185-6.
- 5 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N J Engl Med* 2007;356:2457-71.
- 6 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system GLP-1 receptor agonist and DPP4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- 7 Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, Holst JJ. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2706-13.
- 8 Mest HJ, Mentlein R. DPP4 Inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:616-20.
- 9 Bose AK, Mocanu MM, Car RD. GLP-1 can directly protect the heart against ischemia reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146-51.
- 10 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
- 11 Del Prato S, Sesti G, Bonora E, Bosi E, Consoli A, Cucinotta D, et al. La terapia del diabete mellito tipo 2 basata sulle incretine (sciencepromotion.kaltech.org/images/incretine\_5.pdf).

# P100. Screening del piede diabetico in una popolazione ambulatoriale

T. Di Vece, M. Fezza, C. Giordano, F. Leo, C. Lambiase

ASL Salerno 2, Centro Diabetologico e Malattie Metaboliche, Ospedale di Mercato San Severino

## INTRODUZIONE

Il piede diabetico (PD) rappresenta una delle complicanze più gravi tra quelle croniche della patologia diabetica, tale da rappresentare, come conseguenza delle amputazioni maggiori degli arti, una patologia con notevole peso sociale ed economico per l'intero Servizio Sanitario Nazionale. Risulta quindi fondamentale l'intervento di prevenzione per tale complicanza, che viene attuato presso le strutture diabetologiche tramite lo screening per la vasculopatia periferica e la polineuropatia periferica.

L'individuazione precoce dei soggetti a rischio rappresenta la strategia da seguire per la riduzione del numero di amputazioni sul lungo periodo.

Nell'ambito del nostro Servizio di diabetologia ogni giorno dedichiamo un'ora con un infermiere dedicato ed un medico per la valutazione del piede dei pazienti.

## OBIETTIVO

Dimostrare come l'intervento di screening agli arti inferiori possa permettere di prevenire le amputazioni tramite un opportuno intervento di prevenzione e la prescrizione ortesica.

## MATERIALI E METODI

Sono stati screenati dal 01/07/07 al 01/03/09 pazienti diabetici 831 di cui tipo 1 2,4% e tipo 2 97,5%. Tale popolazione presentava un valore medio di HbA<sub>1c</sub> di 7,2% (m 3,1% M 13,1%). Anno di diagnosi del diabete: da 1 a 5 anni 5,9%, da 5 a 10 anni 42,3%, da 10 a 20 anni 29,8%, da 20 a 30 anni 21,9%.

Lo screening è stato eseguito compilando il questionario MNSI da parte del paziente, valutazione della neuropatia mediante: monofilamento di Semmes-Weinstein su tre punti, VPT con biotesiometro alluce e malleolo, evocazione dei riflessi achillei e rotulei, sensibilità dolorifica e tattile, evocazione della forza muscolare.

Valutazione dell'arteriopatia: Claudicatio, polso pedidio e tibiale, indice di Winsor (ABPI).

## RISULTATI

Non PD: 18,4%; deformità (dita a martello, artiglio, alluce valgo, prominente teste metatarsali): 76,3%; neuropatia: 50%; vasculopatia: 19,7%; ulcere pregresse: 4,8%; ulcere attive: 3,9%; amputazioni maggiori: 1,3%; amputazioni minori: 3,2% (Tab. I).

Tab. I.

Non piede diabetico	18,4%
Deformità	76,3%
Neuropatia	50%
Vasculopatia	19,7%
Ulcere pregresse	4,8%
Ulcere attive	3,9%
Amputazioni maggiori	1,3%
Amputazioni minori	3,2%

## CONCLUSIONI

I pazienti con rischio di lesioni a carico degli arti inferiori sono un numero elevato. In base alle classi di rischio per lesioni abbiamo:

- classe di rischio 1: 50%;
- classe di rischio 2: 35%;
- classe di rischio 3: 15%.

Si è intervenuto su tutte le classi attuando una corretta ortesi personalizzata.

In particolare per la classe 1: calzature con tomaia morbida a tacco basso del numero giusto a punta larga; per la classe 2: calzature per diabetici con opportuno scarico da plantari a contatto totale inseriti in scarpe extrafonde di pelle morbida con uno spazio anteriore tale da offrire idoneo alloggiamento per le dita ad artiglio, a martello, ecc.; per la classe 3: come per la categoria 2. In particolare suola rigida a barchetta con innesto plantare multistrato da calco.

Tale intervento ha permesso nel tempo la riduzione del rischio lesione per questi pazienti.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *Prevalenza delle alterazioni del piede diabetico in una popolazione di pazienti diabetici di tipo 2.* In: Atti del XI Congresso Nazionale AMD 1997, pp. 451-3.
- <sup>2</sup> *Piede diabetico: individuazione di pazienti a rischio in una popolazione ambulatoriale.* In: Atti del XIII Congresso Nazionale AMD 2001, pp. 567-9.
- <sup>3</sup> *Riunione congiunta SID-AMD Sezione Campania: Prevalenza di alterazioni del piede diabetico cliniche e subcliniche in una popolazione di pazienti diabetici tipo 2.* Giornale Italiano di Diabetologia 1996;(1):39-40.
- <sup>4</sup> American Diabetes Association. *Preventive foot care in people with diabetes.* Diabetes Care 1999;22(Suppl):s54-5.
- <sup>5</sup> *Intervento ortesico con valutazione dell'analisi dinamica in una popolazione di diabetici ambulatoriali.* In: Atti XIV Congresso Nazionale AMD 2003, pp. 483-5.
- <sup>6</sup> *Manuale per la gestione del paziente con diabete mellito in ospedale. Il piede diabetico,* pp. 337-64.
- <sup>7</sup> *Parti con il piede giusto previeni le amputazioni.* World Diabetes Day 2005. International Working Group on the Diabetic Foot, International Diabetes Federation. Mediserve Communication s.r.l. 2005.
- <sup>8</sup> VII Edizione Giornate Diabetologiche Salernitane "Piede Diabetico", novembre 2008.
- <sup>9</sup> *La gestione del piede diabetico nell'anno 2000: il ruolo dell'équipe.* Firenze 2005.
- <sup>10</sup> Ricci L. *Il piede diabetico nella pratica ambulatoriale.* GPA net 2003.
- <sup>11</sup> *Documento del Consenso Internazionale sul piede diabetico.* Mediserve 2006.

# P101. Il piede diabetico infetto: analisi polimicrobica e prevalenza dell'antibiotico-resistenza

C. Miranda, G. Zanette, V. Donadon

Servizio di Diabetologia, Dipartimento di Medicina 1, AO "S. Maria degli Angeli", Pordenone

## PREMESSA

Le infezioni del piede diabetico sono molto comuni <sup>1</sup> e sono spesso causa di ospedalizzazione e di amputazione <sup>2-3</sup>. La diagnosi clinica di infezione, secondo i criteri proposti da Lipsky nel 2005 <sup>4</sup>, è suggerita dalla presenza di secrezione purulenta o dall'associazione di tre o più fra i seguenti segni e sintomi: febbre, ipotermia, brividi, leucocitosi, incremento degli indici infiammatori, edema, dolore, eritema, linfangite, calore, gonfiore locale o indurimento. Una volta che l'infezione sia diagnosticata ed instaurata una terapia antibiotica empirica, l'analisi microbiologica è essenziale per determinare i patogeni responsabili dell'infezione stessa e per poter attuare una terapia mirata. Le infezioni del piede diabetico sono spesso polimicrobiche <sup>5</sup> ed i cocchi gram positivi sono i patogeni più frequenti, con prevalenza di stafilococchi, mentre fra i gram negativi i più frequenti sono *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Proteus vulgaris* <sup>6</sup>. Gli anaerobi sono presenti di solito nelle ulcere croniche profonde o con esteso tessuto necrotico.

## SCOPO DEL LAVORO

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo, degli esami microbiologici effettuati, da settembre 2008 a marzo 2009, sul materiale prelevato da lesioni infette del piede in pazienti diabetici, non in terapia antibiotica, afferenti all'ambulatorio del Piede Diabetico del Servizio di Diabetologia, dell'Ospedale "S. Maria degli Angeli" di Pordenone, al fine di descrivere la flora microbica isolata e la prevalenza dell'antibiotico-resistenza.

## MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati i tamponi prelevati da secrezioni, flitteni ed ulcere in 22 pazienti, con infezioni moderate o severe, non in terapia antibiotica sistemica e/o locale.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti erano le seguenti: 22 pazienti con 2TDM (14 M, 8 F), età media 72,6 aa (range 53-94), HbA<sub>1c</sub>: 8,2% (range 5,7-12,2%), durata diabete 13 ± 2,7 aa, neuropatia periferica (90,9%), arteriopatia periferica (9,10%), terapia insulinica (11 pazienti, 50%), terapia con ipo-oralì (11 pazienti, 50%).

## RISULTATI

Sono stati isolati 29 micro-organismi (28 batteri, 1 micete) e nel 32% dei casi le infezioni erano polimicrobiche (2 germi: 85,7%, 3 germi: 14,3%). Nelle infezioni monomicrobiche, lo *Stafilococco aureus* era il microrganismo più rappresentato (40,9%) e fra gli Stafilococchi l'88,8% erano meticillino-resistenti. Il 31,8% dei tamponi era costituito da gram negativi e tra essi *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis* erano i più frequenti (57,1%). L'unico fungo isolato è stato *Candida albicans*. Le sedi delle lesioni da cui i materiali sono stati prelevati per i tamponi erano dita (50%), avampiede (45,45%) e malleolo (4,54%).

## CONCLUSIONI

I nostri dati, anche se limitati ad una piccola casistica (22 pazienti), hanno evidenziato che le infezioni erano monomicrobiche nella maggioranza dei casi (68%). I patogeni, più comuni isolati, erano *Stafilococco aureus* fra i gram positivi, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis* fra i gram negativi. Non vi erano correlazioni significative fra le sedi delle lesioni e la flora microbica isolata.

Lo scarso compenso glicemico (68,18% pazienti con  $HbA_{1c} > 7,5\%$ ), la durata del diabete, l'età media dei pz, frequenti terapie antibiotiche, precedenti ricoveri ospedalieri o permanenze in strutture per lungo-degenze (case di riposo, strutture di riabilitazione) giustificano una prevalenza così elevata di stafilococchi meticillino-resistenti (88,8%), che hanno richiesto nella maggioranza dei casi l'ospedalizzazione.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. *Preventing foot ulcers in patients with diabetes*. JAMA 2005;293:217-28.
- <sup>2</sup> Gibbons GW, Eliopoulos GM. *Infections of the diabetic foot*. In: Kozak GP, Hoar CS, Rowbotham RL, editors, et al. *Management of diabetic foot problems*. Philadelphia: WB Saunders 1984.
- <sup>3</sup> Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. *Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections*. Foot Ankle Int 1997;18:716.
- <sup>4</sup> Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. *Ertapenem vs. piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial*. Lancet 2005;366:1695-703.
- <sup>5</sup> Esposito S, Leone S, Noviello S, Fiore M, Ianniello F, Felaco FM, et al. *Foot infections in diabetes (DFIs) in the out-patient setting: an Italian multicentre observational survey*. Diabet Med 2008;25:979-84.
- <sup>6</sup> Martínez-Gómez DD, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL. *Diabetic foot infections. Prevalence and antibiotic sensitivity of the causative microorganisms*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009 Feb 21.

# P102. Sindrome metabolica in pazienti diabetici di tipo 2: prevalenza e determinanti clinici

A. Torri, P. Marengo\*, A. Mastropasqua\*, D. Sommariva

Divisione di Medicina Interna, \* Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "G. Salvini", Garbagnate Milanese

## INTRODUZIONE

La sindrome metabolica è ormai riconosciuta come importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e per la mortalità cardiovascolare <sup>1</sup>, anche se non mancano voci di dissenso che ne contestano la validità per l'arbitrarietà dei limiti dei suoi determinanti clinici e, soprattutto, per il fatto che l'associazione dei vari fattori di rischio compresi nella sindrome non determinerebbe un rischio finale di malattia cardiovascolare superiore a quello determinato dalla somma dei singoli fattori <sup>2</sup>. La diagnosi di sindrome metabolica rimane comunque un mezzo importante che permette con relativa facilità e con pochi elementi di semplice rilevazione una stima del rischio cardiovascolare, traducendo nella pratica clinica quello che è ormai diventato un concetto generalmente accettato e cioè quello di rischio cardiovascolare globale <sup>3</sup>.

Tra i tanti problemi che affliggono la sindrome metabolica vi è quello della sua definizione. Nel corso degli ultimi anni ne sono state proposte varie che, pur nelle loro differenze, hanno in comune gli elementi costitutivi e cioè l'obesità centrale, o generale in alcune definizioni, l'ipertensione, la glicemia a digiuno, la trigliceridemia ed il livello del colesterolo HDL. Le definizioni più comunemente usate sono quelle del *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, *Adult Treatment Panel III* <sup>3</sup> e quella più recente dell'*International Diabetes Federation* (IDF) <sup>4</sup>. In questo studio, abbiamo valutato la prevalenza della sindrome metabolica, seguendo i criteri enunciati dall'IDF, in una popolazione di pazienti con diabete di tipo 2.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato un gruppo di 789 pazienti (319 donne e 470 uomini), con diabete di tipo 2 di età compresa tra 30 e 88 anni (media  $68,9 \pm 11,1$  nelle donne,  $65,2 \pm 10,1$  negli uomini). Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato al protocollo di studio che è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale.

In tutti i pazienti è stata misurata la circonferenza addominale in posizione eretta a livello dell'ombelico. La pressione arteriosa è stata misurata con sfigmomanometro a mercurio con il paziente in posizione seduta dopo 5 minuti di riposo. Il colesterolo totale è stato determinato con il metodo CHOD-PAP, il colesterolo HDL con il metodo HDL-C plus ed i trigliceridi con il



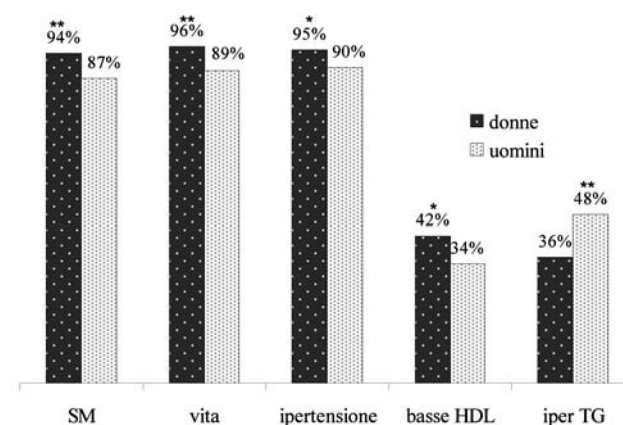
metodo GPO-PAP (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Tutte le determinazioni sono state eseguite su autoanalizzatore Hitachi 917 (Boehringer Mannheim, Germany). In accordo con i criteri dell'IDF<sup>4</sup>, i pazienti sono stati considerati portatori di obesità centrale se la circonferenza addominale era  $\geq 94$  cm negli uomini o  $\geq 80$  cm nelle donne, ipertesi se avevano una pressione arteriosa  $\geq 135/85$  o se erano in terapia ipotensiva, ipertrigliceridemia se presentavano una trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL o erano in terapia ipolipidemizzante e portatori di un basso livello di colesterolo HDL se avevano un valore  $< 40$  mg/dL (uomini) o  $< 50$  mg/dL (donne).

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il calcolo del  $\chi^2$ , corretto secondo Yates.

## RISULTATI

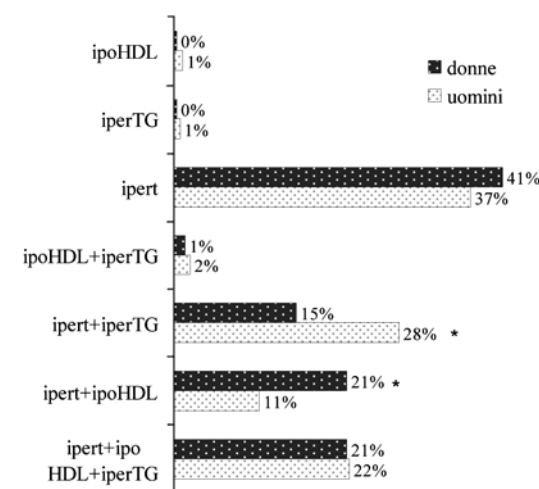
L'obesità centrale era presente nel 96% delle donne e nel 89% degli uomini ( $\chi^2$  12,632), l'ipertensione arteriosa nel 95% delle donne e nel 90% degli uomini ( $\chi^2$  7,122), il basso livello di colesterolo HDL nel 42% delle donne e nel 34% degli uomini ( $\chi^2$  5,622) e l'ipertrigliceridemia nel 36% delle donne e nel 48% degli uomini ( $\chi^2$  10,931) (Fig. 1). In base all'associazione dei fattori clinici distintivi, il 94% delle donne e l'87% degli uomini ( $\chi^2$  11,071) sono stati classificati come portatori di sindrome metabolica (Fig. 1). Nelle donne l'associazione più frequente di determinanti clinici della sindrome è risultata costituita da obesità addominale, ipertensione arteriosa e basso colesterolo HDL, mentre negli uomini l'associazione più frequente è risultata quella di obesità addominale, ipertensione arteriosa ed ipertrigliceridemia (Fig. 2). Il 41% delle donne ed il 38% degli uomini avevano un solo fattore di rischio associato all'obesità centrale, il 37% delle donne ed il 40% degli uomini, due fattori associati, il 22% delle donne e degli uomini avevano 3 fattori associati (Fig. 3). Solo il 2% delle donne e degli uomini con obesità centrale non avevano altri fattori di rischio associati e perciò non risultavano affetti dalla sindrome metabolica.

**Fig. 1.** Prevalenza della sindrome metabolica e di suoi determinanti clinici.



\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p > 0,001$  vs. l'altro sesso

**Fig. 2.** Associazione dei diversi componenti la sindrome metabolica nei pazienti diabetici con obesità centrale.



\*  $p < 0,05$  vs. altro sesso.

## DISCUSSIONE

Nella nostra casistica, circa il 90% dei pazienti diabetici è classificabile come portatore di sindrome metabolica secondo la definizione dell'IDF. La prevalenza è significativamente maggiore nelle donne (94%) rispetto agli uomini (87%), ma anche in questi ultimi la percentuale di sindrome metabolica è decisamente elevata. I nostri dati sono confrontabili con quelli rilevati in altre casistiche di diabetici di tipo 2<sup>5</sup>, anche quando la sindrome metabolica è stata definita con criteri diversi da quelli dell'IDF<sup>6</sup>. La maggiore prevalenza della sindrome metabolica nelle donne potrebbe giustificare il dato epidemiologico di un rischio aggiuntivo di eventi cardiovascolari, quale è quello apportato dal diabete, maggiore nelle donne che negli uomini. Anche le differenze nelle associazioni dei determinanti clinici della sindrome tra i due sessi e cioè la maggiore prevalenza di forti fattori di rischio cardiovascolare nelle donne, come ipertensione e bassi livelli di colesterolo HDL, portano alla stessa conclusione.

Se l'elevata morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2 sia o meno associata alla presenza di sindrome metabolica è ancora incerto. Alcuni studi<sup>7</sup> hanno rilevato che la presenza di sindrome metabolica nel diabetico di tipo 2 conferisce una maggiore suscettibilità ad eventi cardiovascolari, ma questi dati non sono stati successivamente confermati da altri<sup>8</sup>.

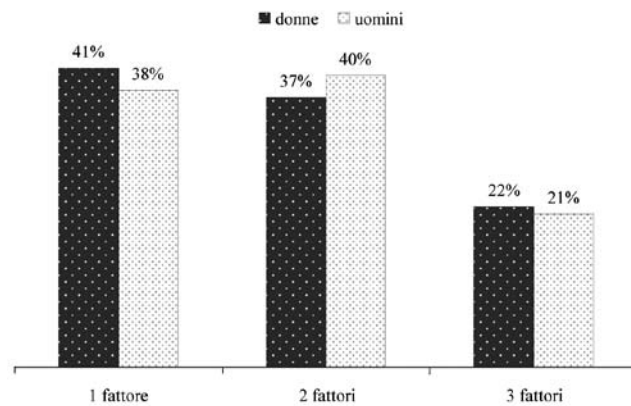
Per l'alto rischio cardiovascolare, il diabete di tipo 2 è ormai considerato a tutti gli effetti al pari della cardiopatia ischemica che, come è noto, è gravata dalla più alta probabilità di nuovi eventi cardiovascolari<sup>3</sup>. Tutti i pazienti con diabete di tipo 2 devono essere pertanto considerati a rischio elevato e come tali tutti i fattori di rischio in essi presenti devono essere intensivamente trattati. Questo convincimento è condiviso dalle società scientifiche del diabete<sup>9</sup> e dell'arteriosclerosi<sup>3</sup>.

L'elevata prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti con diabete di tipo 2 e la largamente accettata necessità di un controllo intensivo dei fattori di rischio cardiovascolare in tutti i diabetici di tipo 2, renderebbe di fatto inutile la sottoclassificazione dei diabetici in base alla presenza o meno di sindrome metabolica, che rimane invece un mezzo di estrema utilità pratica nella determinazione del rischio e della susseguente impostazione terapeutica nei soggetti non diabetici.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Virend KS, et al. *Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.* J Am Coll Cardiol 2007;49:403-14.
- <sup>2</sup> Reilly MP, Rader DJ. *The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?* Circulation 2003;108:1546-51.
- <sup>3</sup> *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA 2001;285:2486-97.
- <sup>4</sup> Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. *The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition.* Lancet 2005;366:1059-62.

**Fig.3. Prevalenza dei fattori di rischio di sindrome metabolica (in aggiunta a obesità centrale e diabete) nei due sessi.**





- <sup>5</sup> Song SH, Hardisty CA. *Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: does it matter?* Q J Med 2008;101:487-91.
- <sup>6</sup> Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukanniemi SK, Laakso M, et al.; on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevalence of the metabolic syndrome and its components.* Diabetes Care 2004;27:2135-40.
- <sup>7</sup> Alexander CM. *The coming of age of the metabolic syndrome.* Diabetes Care 2003;26:3180-1.
- <sup>8</sup> Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. *Metabolic syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals.* Diabetes Care 2006;29:2471-6.
- <sup>9</sup> Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. *Lipoprotein management in patients with cardiometabolisk risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation.* Diabetes Care 2008;31:811-22.

# P105. L'insulina Detemir è più efficace dell'insulina Lispro Portamina nel ridurre l'emoglobina glicata e i livelli di glicemia a digiuno durante la terapia insulinica intensiva

G. Passariello, A. Peluso, S. Mazo, G. Boccia, A. Del Prete, A. Tramparulo,  
G. Moniello, A. Maio, N. Passariello

*Dipartimento di Astanteria Medica e Geriatria, Seconda Università Napoli*

La terapia insulinica intensiva del diabete tipo 1 è un cardine terapeutico fondamentale. La finalità di questo approccio terapeutico è quella di raggiungere un target glicemico ottimale a digiuno e ridurre le escursioni glicemiche post ed inter-prandiali. Il controllo glicemico con  $HbA_{1c} < 7\%$  si è dimostrato in grado di contrastare efficacemente l'insorgenza di complicanze micro e macrovascolari<sup>1 2</sup>. Nonostante le quattro somministrazioni di insulina, l'uso di alcune insuline intermedie come la NPH bed-time non ha permesso di raggiungere, in molti pazienti, un controllo metabolico ottimale. Nuovi analoghi ad azione intermedia e prolungata sono stati introdotti in terapia allo scopo di superare il limite delle insuline intermedie tradizionali e risultare più efficaci nel controllo del compenso metabolico.

## SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è quello di confrontare gli effetti della terapia con un analogo ad azione intermedia (NPL) vs. l'analogo ad azione prolungata (insulina Detemir).

## MATERIALI E METODI

Sono stati 120 pazienti diabetici tipo 1, le cui principali caratteristiche cliniche sono riportate nella Tabella I. Sessanta pazienti sono stati trattati con una insulina NPL ed i restanti sessanta pazienti con insulina Detemir al momento di coricarsi per trenta settimane in uno studio randomizzato singolo cieco. I due gruppi di pazienti erano comparabili per età, sesso, peso corporeo, durata di malattia (Tab. I).

All'ingresso dello studio ciascun paziente ha eseguito un periodo di run-in della durata di trenta giorni durante il quale il paziente ha continuato la terapia in corso ed ha praticato profili glicemici giornalieri. Alla fine del periodo di run-in i pazienti sono stati sottoposti a prelievi per la determinazione della glicemia e dell' $HbA_{1c}$ . Successivamente i pazienti sono

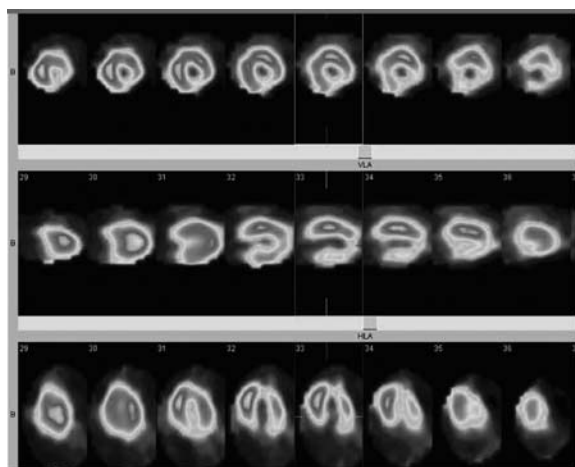
stati divisi in maniera randomizzata in due gruppi a ricevere rispettivamente insulina NPL o Detemir bed-time. Il dosaggio di insulina è stato titolato per ottenere valori di glicemia a digiuno  $< 5,5$  mmol/L. Al termine dello studio in tutti i pazienti sono state valutate la glicemia basale e l'emoglobina glicata media.

Tab. I.

	Gruppo Detemir	Gruppo NPL
N. pazienti	60	60
Sesso M/F	41/19	42/18
Età (anni)	$59,2 \pm 8$	$61,3 \pm 9$
Durata del diabete (anni)	$23,2 \pm 7,5$	$24,3 \pm 7,1$
Peso (kg)	$78,2 \pm 8,5$	$78,7 \pm 8,1$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$30,9 \pm 3,6$	$31,0 \pm 3,2$

## RISULTATI E CONCLUSIONI

In condizioni basali le glicemie medie a digiuno erano simili nei due gruppi: 11,2 mmol/L nel gruppo NPL versus 11,4 mmol/L nel gruppo Detemir. Alla fine dello studio le glicemie a digiuno sono risultate significativamente più basse nel gruppo Detemir rispetto al gruppo NPL (7,9 mmol/L vs. 8,9 mmol/L;  $p < 0,005$ ) (Fig. 1). L'emoglobina glicata media basale era significativamente maggiore nel gruppo Detemir rispetto al gruppo NPL ( $9,8 \pm 1,2$  vs.  $9,1 \pm 1,4$ ;  $p < 0,002$ ). Al termine dello studio l'emoglobina glicata media è stata di  $8,1 \pm 0,7\%$



nel gruppo Detemir ed  $8,9 \pm 0,6\%$  nel gruppo NPL;  $p < 0,001$  (Fig. 2). Episodi diurni di ipoglicemia lieve o moderata sono risultati simili nei due gruppi mentre gli episodi di ipoglicemia moderata o grave sono risultati significativamente inferiori nel gruppo Detemir rispetto al gruppo NPL ( $p = 0,002$  e  $p = 0,004$ ). L'incremento ponderale nei pazienti del gruppo NPL è stato di 1,2 kg vs. 0,3 kg dei pazienti Detemir ( $p < 0,01$ ).

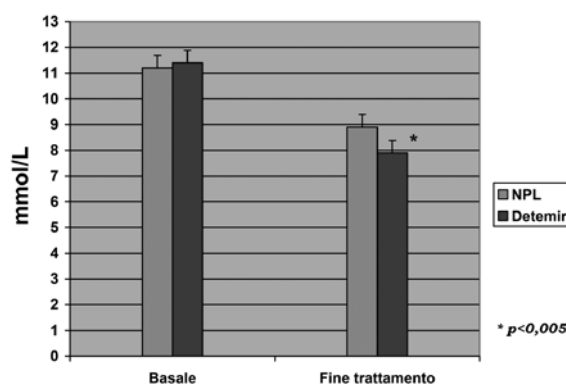
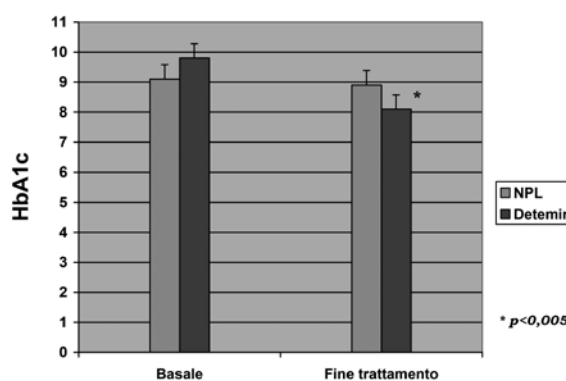
Fig. 2. HbA<sub>1c</sub> basale ed alla fine del trattamento.

Fig. 1. Glicemia a digiuno, basale e alla fine del trattamento.



In conclusione il nostro studio evidenzia una maggiore efficacia dell'insulina Detemir rispetto all'analogo intermedio NPL nel ridurre la glicemia a digiuno ed i livelli di emoglobina glicata durante la terapia insulinica intensiva del diabete tipo 1. Inoltre il trattamento con insulina Detemir è caratterizzato da una minore incidenza di episodi ipoglicemici ed un minore incremento ponderale.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> *The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993;329:977-86.
- <sup>2</sup> *UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.* Lancet 1998;352:837-53.

# P104. Sindrome metabolica, circonferenza ombelicale, disturbi depressivi: quale rapporto?

S. Valentino, B. Menenti, R. Saulle, S. Leotta.

UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "S. Pertini", Roma

## PREMESSA E SCOPO DELLO STUDIO

Negli ultimi anni si sono moltiplicati gli sforzi per fare chiarezza sull'etiopatologia della sindrome metabolica (SM); sono seguite, di conseguenza, diverse classificazioni atte a rilevare nella maniera più semplice o, se si vuole, più corrispondenti alla realtà fisiopatologica, tale condizione clinica. La classificazione ATP III, ponendosi come uno degli strumenti diagnostici di SM più validi, riveste il ruolo di importante punto di riferimento con i suoi criteri diagnostici di facile rilevabilità; la misura della circonferenza ombelicale (CO), in tale ambito, assume notevole enfasi sia per le sue implicazioni prognostiche che per quelle fisiopatologiche. La presenza di una CO > 102 cm. entra, infatti, a far parte del computo atto ad individuare la presenza di SM. A lato di ciò, il recente panorama scientifico suggerisce la possibilità di una correlazione tra la SM e una condizione di tono dell'umore orientato in senso depressivo <sup>1</sup>. È inoltre riconosciuto come uno dei fattori spesso associati alla SM, l'obesità, risulti essere in stretta relazione con la sindrome depressiva; i soggetti affetti da obesità presentano, con incidenza elevata, comorbidità con disturbi del tono dell'umore, immagine corporea negativa, bassa autostima e *Binge Eating Disorder* (disturbo da alimentazione incontrollata) <sup>2</sup>.

Il presente studio intende verificare la relazione che sussiste tra la diversa ampiezza della circonferenza ombelicale e la severità della sintomatologia depressiva in pazienti affetti da SM e concomitanti disturbi depressivi.

## MATERIALI E METODI

Tra i pazienti afferenti al nostro ambulatorio di dislipidemie e malattie metaboliche nel periodo che va dal febbraio 2008 al febbraio 2009 sono stati individuati n. 103 soggetti adulti (di cui 49 maschi e 54 femmine) affetti da disturbi depressivi; a tal proposito l'individuazione veniva effettuata mediante un colloquio clinico psicologico e somministrazione di test psicodiagnostico volto all'individuazione di sintomi depressivi e alla valutazione della severità della sindrome depressiva stessa. Il test in oggetto, BDI - *II Beck Depression Inventory-II* <sup>3</sup>, è uno Strumento self-report composto di 21 item, corrispondenti a 21 aree di indagine, in accordo con i criteri diagnostici del DSM IV <sup>4</sup>.

Seguiva la distribuzione dei soggetti esaminati in n. 3 categorie relative all'ampiezza della circonferenza ombelicale (nella I categoria rientrano i soggetti con una CO tra 94 cm e 102

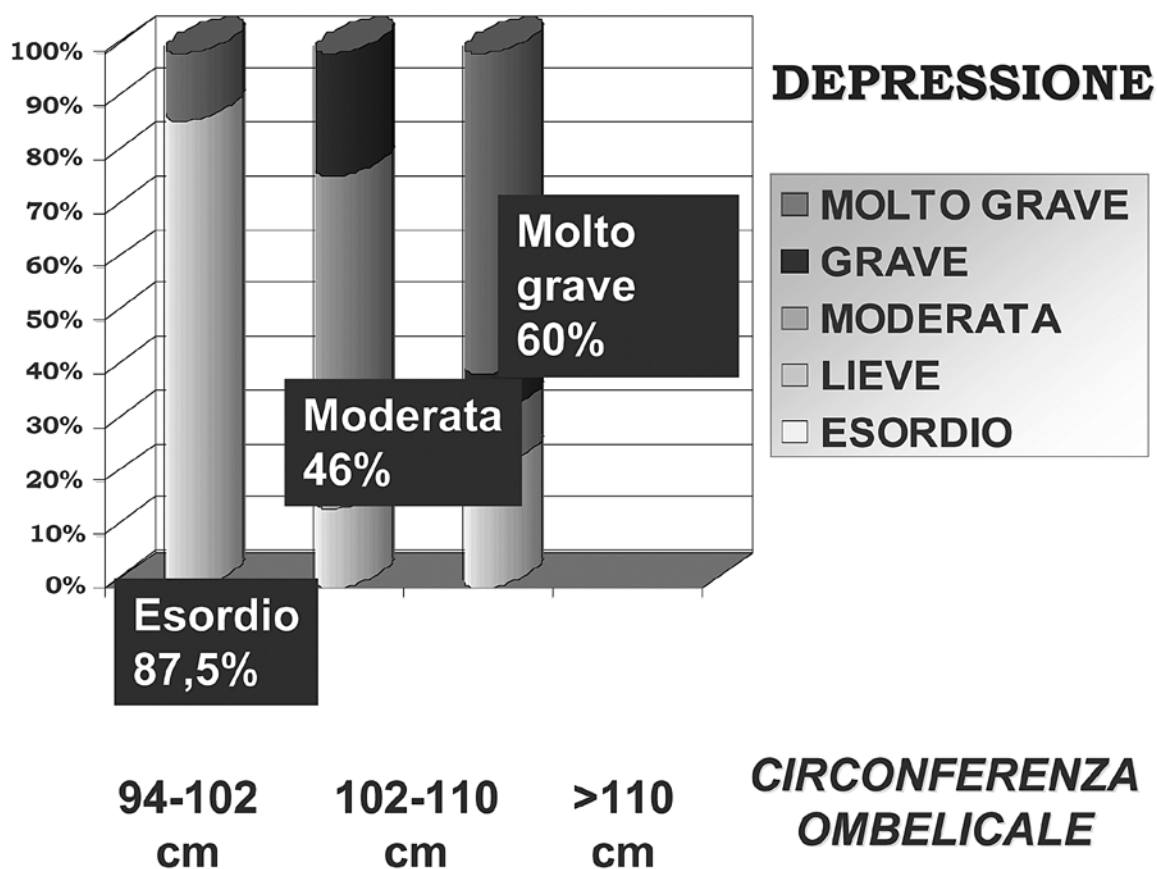
cm; nella II rientrano i soggetti con una CO 102 cm e 110 cm; nella III rientrano i soggetti con una CO > 110 cm).

## RISULTATI

Lo scoring e l'elaborazione statistica dei dati ottenuti evidenziano una relazione direttamente proporzionale tra il crescere dell'ampiezza della CO e la severità del disturbo depressivo. Riportando, nello specifico, i tratti di depressione più rappresentati per ogni gruppo, l'87% dei soggetti appartenenti alla I categoria ha evidenziato un disturbo depressivo in esordio (sintomi somatici e disforia con aspetti di tipo patologico); il 46% dei soggetti appartenenti alla II categoria ha presentato un disturbo depressivo moderato (sintomi somatici e disforia che comportano disagio e difficoltà); il 60% dei soggetti appartenenti alla III categoria, invece, un Disturbo Depressivo grave (sintomi somatici e grave disforia che comportano significative difficoltà, restringimento dell'autonomia del soggetto e disagio clinicamente rilevante).

Dal colloquio clinico emerge, altresì, nella quasi totalità del nostro campione la presenza di una serie di fattori di rischio per l'insorgenza di sintomi psicopatologici quali storia familiare di depressione e alcolismo, recenti eventi negativi, lutti, stress lavorativo cronico e, di non minore importanza, l'assenza di interventi specialistici volti alla presa in carico di tali configurazioni.

Fig. 1.



## CONCLUSIONI

I dati ottenuti da tale studio evidenziano come sia opportuno esplorare ulteriormente la relazione che sussiste tra SM, anche in riferimento ai fattori isolati che la definiscono, come la circonferenza addominale, e stato psicologico del paziente, in una valutazione diagnostica e in protocolli terapeutici che prendano in maggiore considerazione tali aspetti psicologici. La problematica risulta in gran parte oscura e spesso frustrante per il sanitario che intuisce il potere di questa associazione ma, spesso, si trova privo di strumenti adeguati sia per rilevarla pienamente che per trattarla adeguatamente. Rimane nostra ferma convinzione che l'approccio medico al paziente affetto da SM non si rivolga alla cura di una "X" classificazione bensì ad un individuo il cui passato o presente psichico assume un ruolo fondamentale ed in gran parte sconosciuto, sia sul sorgere della patologia che sul suo andamento nel tempo. È pertanto auspicabile, a nostro giudizio, un fecondo scambio tra i diversi saperi al fine di interpretare più creativamente la complessità dell'uomo e dell'uomo "malato" che si può estrinsecare con patologia somatica e psichica.

### **Bibliografia di riferimento**

American Psychiatric Association. *DSM IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1994.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI Beck Depression Inventory – II*. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali 1996, 2006.

Chrousos GP, Tsigos C. *Stress, obesity, and metabolic syndrome*. Ann NY Acad Sci 2006;1083:28-36.

Ravaldi C, Barboni E, Lai M, Rotella CM, Vannacci A, Ricca V. *Obesity and mood disorders: the complex problem of insight*. J Clinical Psychiatry 2005;66:265.

## P107. Unità Operativa di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì: l'assistenza domiciliare

C. Ragazzini, S. Acquati, L. Buci, F. Donadio, L. Gagliardi, R. Manini, G. Silvani, S. Taroni, A. Tartaglia, M. Nizzoli

*Uo Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì*

I dati epidemiologici indicano che la prevalenza e l'incidenza della malattia diabetica sono in grande aumento sia nei paesi occidentali sia in quelli in via di sviluppo, tanto da ipotizzare una vera emergenza diabete nei prossimi anni. Le nuove conoscenze sulla storia naturale della malattia e delle sue complicanze croniche e i nuovi farmaci, in ambito diabetologico e cardiovascolare, consentono una sempre maggiore sopravvivenza dei pazienti. Tale aumento della sopravvivenza implica che la popolazione afferente ai Servizi di Diabetologia sia sempre più anziana e che un numero sempre maggiore di pazienti polipatologici e fragili non sia più in grado, per disabilità e comorbidità, di accedere regolarmente ai controlli periodici. Negli ultimi anni è inoltre in netto aumento la richiesta di prestazioni da parte di Strutture Residenziali Protette che ospitano pazienti diabetici e che necessitano pertanto di assistenza specialistica in sede. Possiamo stimare che dal momento dell'attivazione del servizio di assistenza domiciliare ad oggi sia stata riscontrata una riduzione degli accessi in pronto soccorso per ipoglicemie iatrogene pari al 10% circa.

L'associazione diabetici forlivese, dall'aprile 2006, fornisce un servizio di assistenza domiciliare specialistica diabetologica in stretta collaborazione con l'UO Endocrinologia e Malattie del Ricambio dell'Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì. L'attività viene espletata da personale medico specialista, nell'ambito prevalentemente comunale presso il domicilio di privati ed a favore di sei strutture assistenziali residenziali presenti nel territorio forlivese e dei comuni limitrofi.

L'attivazione dell'assistenza domiciliare può avvenire mediante tre modalità: richiesta da parte del medico specialista del Centro Antidiabetico, richiesta da parte del medico di medicina generale, attivazione da parte dell'ADI (Assistenza Domiciliare Integrata).

Nei 12 mesi di attività dall'aprile 2007 all'aprile 2008 sono state effettuate 427 visite domiciliari gratuite ai soli privati. Caratteristiche dei pazienti all'accesso:

- età media: 84,6 anni;
- terapia insulinica: 51 pazienti;
- terapia ipoglicemizzante orale: 63 pazienti;
- terapia mista (insulina ed ipoglicemizzanti orali): 38 pazienti.

Le prestazioni fornite dal medico specialista sono colloquio clinico, misurazione della glicemia, esame obiettivo, esame podologico. Il referto viene rilasciato in originale e secondo un modulo standardizzato in cui vengono riportati i dati anagrafici, le complicanze della malattia



diabetica, la descrizione dell'esame obiettivo, le indicazioni terapeutiche ed al monitoraggio glicemico da parte del medico specialista. Con tale modulistica è peraltro possibile accedere alla distribuzione diretta di presidi presso il Centro Antidiabetico. Il percorso prevede più controlli nel corso dell'anno secondo un programma personalizzato che tiene conto del compenso, della terapia in atto e delle complicanze.

In considerazione delle osservazioni precedenti riteniamo pertanto opportuno valutare sin da oggi uno sviluppo organico del programma di assistenza domiciliare per gestire al meglio una popolazione selezionata le cui caratteristiche richiedano un approccio diverso dall'attività ambulatoriale convenzionale.

# P106. Effetto del compenso glicemico e dell'adiposità viscerale sulla funzione di Leydig in uomini con diabete mellito tipo 2

A. Tufano, L. Iorio, F. Ermetici\*, F. Donadio\*, A.E. Malavazos, A. Dolci\*\*, E. Peverelli\*, A.M. Barbieri\*, L. Morricone, I. Chiodini\*, M. Arosio\*\*, A. Lania\*, P. Beck-Peccoz\*, B. Ambrosi, S. Corbetta

UO Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese; \* UO Endocrinologia, Dipartimento Scienze Mediche, Ospedale San Giuseppe Milano; \*\* UO Endocrinologia, Dipartimento Scienze Mediche, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università di Milano

## INTRODUZIONE

È nota l'elevata frequenza di ipogonadismo nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), tuttavia, il ruolo del compenso glicometabolico e dell'obesità rimane ancora incerto. Diversi Autori hanno esaminato l'associazione tra il compenso glicometabolico e la funzione dell'asse ipotalamo-ipofiso-gonadico (HPG) con risultati contrastanti <sup>1-3</sup>.

È stato dimostrato che sia l'obesità sia la quantità di grasso viscerale sono inversamente correlati ai livelli di testosterone nei pazienti con diabete mellito tipo 2 <sup>2-5</sup>.

Recentemente è stato individuato come indice specifico di funzionalità delle cellule di Leydig l'*insulin-like factor 3* (INSL-3), un ormone peptidico appartenente alla famiglia dell'insulin-relaxin. Precedenti lavori che hanno analizzato la concentrazione di INSL-3 in soggetti normali e in pazienti con differenti patologie testicolari, hanno dimostrato valori ridotti di INSL3 in soggetti con danno testicolare e una graduale riduzione con l'età <sup>6-9</sup>. Fino ad ora non esistono dati relativi ai livelli di INSL-3 nei pazienti diabetici come possibile parametro di alterazione della funzione gonadica.

Scopo di questo studio è stato quello di indagare la funzionalità testicolare in pazienti con DMT2 e valutare la possibile influenza del diverso grado di compenso glicemico e dell'adiposità viscerale.

## MATERIALI E METODI

In 30 pazienti con DMT2 (età  $57,1 \pm 6,2$  anni, BMI  $28,0 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>, media  $\pm$  DS) senza ipogonadismo conclamato e 30 controlli paragonabili per età e BMI (età  $54,4 \pm 7,0$  anni, BMI  $26,5 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>) sono stati misurati parametri antropometrici, glicometabolici ed è stata valutata la funzione delle cellule di Leydig mediante dosaggio di INSL-3. Sono stati inoltre dosati testosterone (T), SHBG, LH, T libero (cFT) e biodisponibile (BT) in condizioni basali.

Per valutare la riserva testicolare è stato eseguito test di stimolo con hCG (5000 IU im).

La presenza di disfunzione erettile è stata indagata mediante SIEDY, un'intervista strutturata

divisa in tre scale, la Scala 1 valuta la componente organica, la Scala 2 quella relazionale e la Scala 3 la componente psicologica.

I livelli di T, SHBG, LH sono stati determinati con metodo immunoflorimetrico (PerkinElmer AutoDELFIA, Wallac Oy, Turku, Finland), le concentrazioni di INSL-3 sono state dosate con EIA Kit (PerkinElmer AutoDELFIA, Wallac Oy, Turku, Finland), altamente specifico per il peptide umano (il limite inferiore è 0,09 ng/ml; le variazioni intra- e inter-dosaggio sono < 5% e < 14%, rispettivamente). Il testosterone libero e bioattivo (cFT and BT) sono stati calcolati utilizzando T, SHBG e albumina con la formula di Vermeulen et al.<sup>10</sup>. È stato dimostrato che tale risultato correla con il testosterone misurato con la dialisi all'equilibrio.

## ANALISI STATISTICA

I dati sono espressi come media  $\pm$  SD. L'analisi statistica è stata attuata con il software SigmaStat per Windows versione 3.0. Il confronto tra variabili con distribuzione normale è stato compiuto mediante test t Student a 2 code, mentre le variabili con distribuzione non normale sono state confrontate mediante test di Mann-Whitney a 2 code. Le correlazioni tra le diverse variabili sono state effettuate calcolando il coefficiente r di Spearman.

## RISULTATI

I pazienti con DMT2 hanno mostrato ridotti livelli di INSL-3 ( $1,1 \pm 0,3$  vs.  $1,5 \pm 0,7$  ng/ml,  $p = 0,01$ ), T totale ( $452,6 \pm 130,0$  vs.  $512,6 \pm 117,3$  ng/dl,  $p = 0,06$ ), BT ( $189,7 \pm 36,4$  vs.  $237,1 \pm 94,1$  ng/dl,  $p = 0,002$ ), cFT ( $8,1 \pm 1,6$  vs.  $10,1 \pm 4,0$  ng/dl,  $p = 0,002$ ) e alti livelli di LH ( $3,5 \pm 1,6$  vs.  $2,6 \pm 1,2$  mU/ml,  $p = 0,01$ ) rispetto ai controlli (Tab. I); 17 pazienti su 30 (57%) hanno mostrato una scarsa risposta di T dopo hCG.

**Tab. I.** Parametri antropometrici e ormonali nella popolazione studiata.

	Diabetici (n = 30)	Controlli (n = 30)	p
Età (anni)	$57,1 \pm 6,2$	$54,4 \pm 7$	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$28,0 \pm 4,3$	$26,5 \pm 2,9$	ns
Testosterone totale (ng/dl)	$452,6 \pm 130,0$	$512,6 \pm 117,3$	0,06
Sex hormone binding globulin, SHBG (nmol/l)	$42,0 \pm 16,7$	$39,0 \pm 10,5$	ns
Testosterone biodisponibile (ng/dl)	$189,7 \pm 36,4$	$237,1 \pm 94,1$	0,002
Testosterone libero (ng/dl)	$8,1 \pm 1,6$	$10,1 \pm 4,0$	0,002
Ormone luteinizzante (mU/ml)	$3,5 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,2$	0,01
Insulin-like factor 3, INSL-3 (ng/ml)	$1,1 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,7$	0,01

Per valutare una possibile influenza del controllo glicemico sull'asse HPG, i 15 pazienti con scarso controllo glicemico (gruppo A, HbA<sub>1c</sub> > 9%, età  $54,9 \pm 6,7$  anni, BMI  $27,7 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>, circonferenza della vita  $99,1 \pm 12,0$  cm) sono stati confrontati con 15 pazienti con buon compenso glicometabolico (gruppo B, HbA<sub>1c</sub> < 7%, età  $58,6 \pm 5,4$  anni, BMI  $28,5 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>, circonferenza della vita  $96,8 \pm 13,3$  cm). I valori di INSL-3, come pure i livelli di T, BT e cFT, e LH erano simili nei due gruppi. Anche la risposta testicolare allo stimolo con hCG era simile nei due gruppi (Tab. II).

È stata inoltre valutata l'influenza del grasso viscerale sugli indici di funzionalità delle cellule di Leydig ricercando la presenza di correlazioni tra la circonferenza della vita e i valori ormonali.

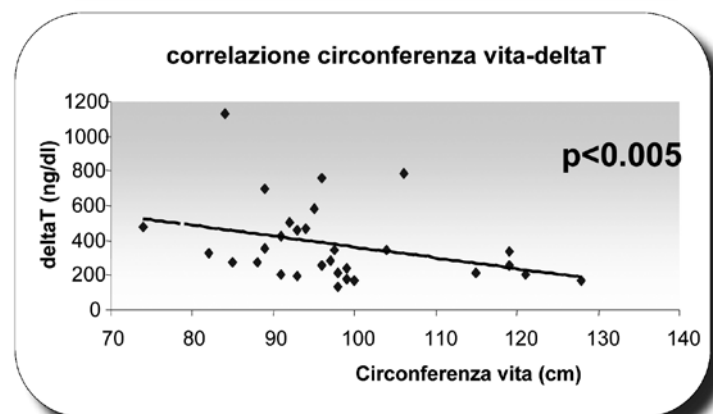
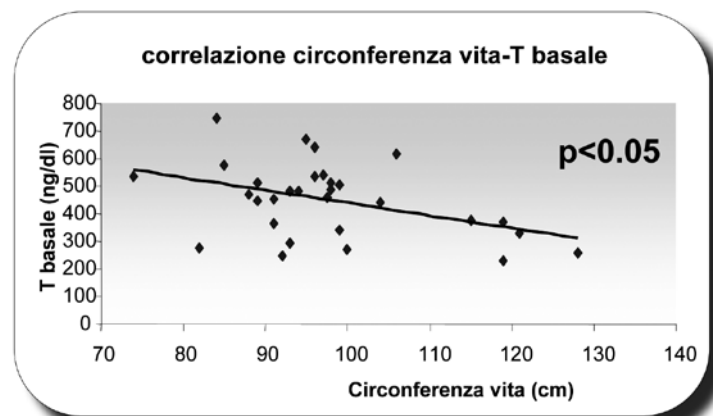
**Tab. II.** Parametri antropometrici e ormonali nei pazienti diabetici divisi in base al compenso glicometabolico.

	Paziente diabetico scompensato HbA <sub>1c</sub> > 9% (n = 15)	Paziente diabetico compensato HbA <sub>1c</sub> < 7% (n = 15)	p
Età (anni)	54,9 ± 6,7	58,6 ± 5,4	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 ± 4,2	28,5 ± 4,6	ns
circonferenza vita (cm)	99,1 ± 12,0	96,8 ± 13,3	ns
Testosterone totale (ng/dl)	459,9 ± 134,8	445,4 ± 129,3	ns
Sex hormone binding globulin, SHBG (nmol/l)	40,5 ± 20,5	43,4 ± 12,3	ns
Testosterone biodisponibile (ng/dl)	197,9 ± 33,6	181,4 ± 38,3	ns
Testosterone libero (ng/dl)	8,6 ± 1,6	7,6 ± 1,5	ns
Ormone luteinizzante (mU/ml)	3,4 ± 1,5	3,7 ± 1,8	ns
Testosterone incremento netto (ng/dl)*	452,8 ± 309,6	454,0 ± 261,8	ns
Insulin-like factor 3, INSL-3 (ng/ml)	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,4	ns

\* Dopo test hCG.

Si è osservato che la circonferenza della vita presenta una correlazione negativa sia con i livelli di INSL-3 ( $r = -0,647$ ,  $p = 0,03$ ), sia con i valori basali di T ( $r = -0,373$ ,  $p = 0,04$ ) e dopo stimolazione con hCG ( $r = -0,511$ ,  $p = 0,004$ ) (Fig. 1).

In 12 dei 30 pazienti diabetici studiati (40%) è stata riscontrata presenza di disfunzione erettile (DE). I livelli di INSL-3 non sono risultati differenti tra i pazienti affetti da DE e i pazienti senza DE. Non si è riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi neanche per quando riguarda i livelli ormonali basali e dopo stimolo. È stato invece osservato che i valori di circonferenza della vita, a parità di peso e BMI, sono maggiori nel gruppo di pazienti con DE ( $103,7 \pm 13,9$  vs.  $93,9 \pm 9,9$  cm,  $p = 0,03$ ).

**Fig. 1.** Correlazione tra la circonferenza della vita e i livelli di testosterone basale e dopo stimolo con hCG.

## DISCUSSIONE

I nostri risultati suggeriscono l'esistenza di una precoce alterazione a livello gonadico in pazienti diabetici con valori di testosterone ancora nei limiti della norma e anche in assenza di DE.

L'alterazione della funzione delle cellule di Leydig nei pazienti con DMT2 è confermata dal riscontro di livelli ridotti di INSL-3, ormone peptidico prodotto principalmente dalle

cellule di Leydig<sup>7-9</sup> che è considerato un indicatore diretto della qualità e del numero delle cellule di Leydig, indipendentemente dalla stimolazione gonadotropinica<sup>6 8 9</sup>.

La presenza di valori maggiori di LH nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici, potrebbe suggerire che quando è presente un ridotto numero o una ridotta funzionalità delle cellule di Leydig siano necessari maggiori concentrazioni di LH per raggiungere livelli normali di T. Inoltre, poiché è stata dimostrata la presenza di recettori di INSL-3 anche a livello ipofisario, è possibile ipotizzare la presenza di un feed-back negativo. Infine l'osservazione di una inadeguata risposta di T dopo stimolo con hCG in un rilevante numero di casi è in linea con l'ipotesi di una precoce disfunzione delle cellule di Leydig.

Per quanto riguarda la possibile influenza del compenso glicometabolico sulla funzionalità delle cellule di Leydig, nel nostro studio il gruppo di soggetti DTM2 in cattivo controllo glicemico e quello in buon controllo presentavano concentrazioni di INSL-3 e funzionalità dell'asse HPG sovrapponibile.

In letteratura esistono risultati contrastanti relativamente all'influenza del grado di compenso glicometabolico, valutato con l'HbA<sub>1c</sub>, sui livelli di T; alcuni studi hanno evidenziato la presenza di una associazione negativa<sup>3</sup>, mentre altri non l'hanno riscontrata<sup>1 2</sup>. È invece interessante notare che il nostro studio ha riscontrato una associazione tra la presenza di adiposità viscerale e alcuni indici di funzionalità delle cellule di Leydig, quali la concentrazione di INSL-3 e i livelli basali e dopo stimolo di T. Recenti studi hanno evidenziato una associazione tra adiposità viscerale e ridotti livelli di T nei pazienti con DTM2<sup>3 5</sup>, attribuibile ad un aumento dell'attività aromatasica negli adipociti viscerali<sup>11</sup>.

È inoltre noto che il tessuto adiposo viscerale è in grado di produrre e secernere citochine, come la leptina e il TNF- $\alpha$ , che possono agire a livello della steroidogenesi anche nella cellule di Leydig umane<sup>12</sup>. È quindi possibile ipotizzare che lo stato di lieve infiammazione cronica determinata dal tessuto adiposo viscerale e dal diabete mellito tipo 2 possa influenzare la funzionalità globale delle cellule di Leydig.

La valutazione della presenza di DE mediante SIEDY ha evidenziato una prevalenza di DE nel 40% dei pazienti diabetici studiati. È stata osservata una correlazione fra adiposità viscerale e esistenza di DE, mentre non è stata evidenziata alcuna associazione con il compenso glicometabolico e la funzionalità dell'asse HPG. I nostri risultati sono in accordo con i recenti studi, che enfatizzano il ruolo del grasso viscerale nella genesi della disfunzione erettile<sup>13 14</sup>.

In conclusione, una precoce alterazione della funzione della cellula di Leydig è presente in uomini con DMT2, anche in assenza di ipogonadismo conclamato. Queste alterazioni sembrerebbero maggiormente correlate alla presenza di adiposità viscerale piuttosto che al grado di controllo glicemico.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Fukui M, Soh J, Tanaka M, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al. *Low serum testosterone concentration in middle-aged men with type 2 diabetes*. Endocr J 2007;54:871-7.
- <sup>2</sup> Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. *Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2008;95:1834-40.
- <sup>3</sup> Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. *Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes*. Eur J Endocrinol 2006;154:899-906.
- <sup>4</sup> Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, et al. *NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction*. J Sex Med 2007;4:1038-45.
- <sup>5</sup> Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones HT. *Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity*. Diabetes Care 2007;30:911-7.

- <sup>6</sup> Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jürgensen D, Jorgensen N, et al. *Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3410-8.
- <sup>7</sup> Burkhardt E, Adham IM, Hobohm U, Murphy D, Sander C, Engel W. *A human cDNA coding for the Leydig insulin-like peptide (Ley I-L).* Hum Genet 1994;94:91-4.
- <sup>8</sup> Ivell R, Balvers M, Domagalski R, Ungefroren H, Hunt N, Schulze W. *Relaxin-like factor: a highly specific and constitutive new marker for Leydig cells in the human testis.* Mol Hum Reprod 1997;3:459-66.
- <sup>9</sup> Bay K, Matthiesson KL, McLachlan RI, Andersson AM. *The effects of gonadotropin suppression and selective replacement on insulin-like factor 3 secretion in normal adult men.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1108-111.
- <sup>10</sup> Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. *A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666-72.
- <sup>11</sup> Cohen PG. *The hypogonadal-obesity cycle.* Med Hypotheses 1999;52:49-51.
- <sup>12</sup> Morales V, Santana P, Diaz R, Tabraue C, Gallardo G, Blanco FL, et al. *Intratesticular delivery of tumor necrosis factor-α and ceramide directly abrogates steroidogenic acute regulatory protein expression and Leydig cell steroidogenesis in adult rats.* Endocrinology 2003;144:4763-72.
- <sup>13</sup> Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. *The dark side of testosterone deficiency: I Metabolic syndrome and erectile dysfunction.* J Androl 2009;30:10-22.
- <sup>14</sup> Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. *Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases.* Int J Androl 2009 Feb 10 [Epub ahead of print].

# P107. Studio della personalità in soggetti diabetici tipo 2 obesi cronicamente scompensati

S. Corsi, G. Versari, M.R. Falivene, N. Boletto e L. Corsi

*SD Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL 4 Chiavarese, Genova*

## PREMESSA

È stata ampiamente descritta la correlazione fra sintomi depressivi e diabete <sup>1</sup> in particolare per l'influenza negativa sulla capacità di adattamento alla malattia cronica, sull'aderenza alla dieta e all'attività fisica o sulla regolarità dell'automonitoraggio o nell'assunzione terapeutica. Numerose evidenze inoltre, suggeriscono come depressione e ansia influenzino negativamente il metabolismo <sup>2</sup> sia peggiorando il controllo glicemico in pazienti diabetici, sia aumentando il rischio di malattia in soggetti non diabetici. Sono stati anche considerati alcuni possibili mediatori di questa relazione, quali il grado di adiposità <sup>3</sup> o il cortisolo <sup>4</sup>, ormone a spiccata attività controinsulare i cui livelli si modificano in risposta a stress emozionali e sono frequentemente elevati in soggetti depressi. Sicuramente giocano un ruolo importante anche le catecolamine, la norepinefrina inibisce la secrezione insulinica, ed il GH <sup>5</sup>. È quindi possibile che elementi legati allo stress cronico, anche se non clinicamente evidenti, possano essere determinanti nel contribuire allo stato di scompenso glicometabolico che in alcuni soggetti pare essere resistente a qualsiasi presidio terapeutico, farmacologico e non.

## IPOTESI

Vi è una maggiore frequenza di fenomeni psico-patologici nei diabetici cronicamente in scadente controllo metabolico rispetto a quelli in controllo buono o ottimale? Se presenti, di che natura sono?

## SCOPO DEL LAVORO

- 1) Indagare sugli aspetti della struttura di personalità di soggetti diabetici tipo 2 obesi cronicamente scompensati, in particolare analizzare l'eventuale presenza di ansia, depressione e/o disturbi alimentari.
- 2) Valutare l'impatto della terapia cognitivo-comportamentale al fine di ridurre gli stati ansioso/depressivi associati o conseguenti la malattia, nonché di tutti quei comportamenti legati a anomale abitudini alimentari che risultavano lesivi al raggiungimento del compenso.



## CAMPIONE

È stato esaminato un campione di 50 soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 diagnosticati da oltre un anno, in trattamento con ipoglicemizzanti orali e/o exenatide o insulina, con valori di emoglobina glicata  $> 9$  da oltre 12 mesi già sottoposti a educazione terapeutica di base (automonitoraggio, alimentazione, somministrazione terapeutica) e almeno tre diversi approcci terapeutici farmacologici; la comparazione è stata effettuata con un gruppo di controllo con simili caratteristiche cliniche ma con  $HbA_{1c} < 7,5$  raggiunto nel breve/medio periodo dalla diagnosi.

## METODI

Gli *strumenti di indagine* impiegati durante la visita di controllo presso il Reparto sono stati:

- 1) un'intervista semistrutturata volta a raccogliere i dati socio-anagrafici, l'assetto emotivo familiare, la reazione individuale e familiare alla diagnosi, i livelli di conoscenza della malattia, il suo decorso (n. di episodi di iper- e ipo-glicemia/mese), la presenza di eventuali complicanze, l'atteggiamento nell'osservanza delle prescrizioni alimentari e della terapia;
- 2) MMPI-2 di cui le principali dimensioni di personalità misurate sono: ipocondria, depressione, isteria; deviazioni psicopatiche; mascolinità-femminilità; paranoia; psicoastenia; schizofrenia; mania; introversione sociale. a queste voci vanno aggiunte le scale di contenuto: ansia; paure; depressione; preoccupazioni per la salute; pensiero bizzarro; rabbia; cinismo; comportamenti antisociali; tipo a; bassa autostima; disagio sociale; problemi familiari; difficoltà di lavoro; indicatori negativi di trattamento.

Gli *interventi* utilizzati si distinguono in: *ristrutturazione cognitiva, esercizi di rilassamento, correzione di schemi comportamentali non adattivi di reazione alla malattia, gestione dello stress, strategie di coping (facilitare la capacità di far fronte con successo a situazioni difficili), incoraggiare l'espressione di ansie e paure su aspetti relativi all'immagine del corpo*. Per quanto riguarda l'obesità associata, abbiamo avviato un programma comportamentale specifico basato sui seguenti punti: a) annotazione dell'ambiente in cui si mangia; b) registrazione del peso una volta alla settimana; c) consumazione del cibo da seduti, con rispetto della relativa quantità; d) conservazione dei cibi esclusivamente in cucina; e) evitare di fare altre attività quando si mangia; f) non mettere vassoi o pentole sul tavolo, ma porre il cibo stabilito direttamente nel piatto; g) utilizzare piatti piccoli; h) sparecchiare subito dopo il pranzo; i) imparare a mangiare con più calma.

Inoltre abbiamo addestrato i soggetti a darsi delle auto-ricompense, sulla base di liste di attività piacevoli da usare come rinforzo per comportamenti alimentari adattivi, e liste di conseguenze negative relative allo stato di obesità ed alla presenza di complicanze croniche. Il programma comprende inoltre il controllo degli stimoli esterni all'ambiente in cui si vive (bar, ristoranti, inviti a cena), proposte comportamentali sull'attività fisica (scelta dello sport preferito o comunque di attività motorie piacevoli), proposte comportamentali sulle proprie fasi negative ("sono diverso dagli altri, ho sempre fame e gli altri no!", ecc.), proposta di auto-osservazione del comportamento alimentare e della dieta con l'uso di una scheda settimanale nella quale il soggetto annota i cibi da consumare pasto per pasto, osservando le quantità stabilite dal diabetologo e facendo eventuali osservazioni (*self-monitoring* o *self-observation*).



Presso il nostro Centro tale approccio psicoterapeutico di sostegno comportamentale è stato attuato negli ultimi quattro mesi su 20 soggetti dei 50 selezionati. Le modalità di approccio sono state configurate in sedute individuali di 40 minuti ciascuna, con una frequenza di una seduta ogni 15 giorni, seguite da sedute di gruppo svolte una volta al mese. Per ogni singolo paziente è stato svolto un adeguato assessment cognitivo-comportamentale, sulla base di un contratto terapeutico che indicava gli obiettivi da raggiungere e la strategia scelta a tal fine.

## RISULTATI E COMMENTO

I nostri dati indicano che il campione di soggetti esaminati presenta maggiori livelli di ansia/depressione espressa soprattutto con preoccupazioni ipocondriache e somatiche rispetto alla popolazione di controllo. In particolare a livello psicometrico il test MMPI evidenzia una tendenza nettamente depressiva nel 52% dei casi esaminati (triade nevrotica Hs, D, Hy). Comunque la tendenza all'elevazione generale del profilo MMPI-2 e la sua configurazione nettamente "nevrotica" vanno considerate come reazioni emozionali alla malattia somatica che risulta dolorosa ed invalidante. Nel 34% dei casi vengono lamentati numerosi disturbi somatici, astenia psicofisica, ritmi personali rallentati, bradipsichismo e vi è la spiccata tendenza a riflettere e a rimuginare molto sul proprio vissuto. Le caratteristiche di personalità più evidenti nel 86% dei casi sono: assertività, personalità passivo-dipendente, incapacità di formare profondi legami emotivi ed eccessivo affidamento sulle persone, inoltre si rileva l'evidente tendenza ad indurre negli altri un atteggiamento protettivo nei propri confronti poiché inadeguati, insicuri, intrapunitivi nell'affrontare sentimenti di aggressività. *Tale struttura di personalità può essere attribuita sia alla patologia cronica, sia alla sintomatologia premorbosa, che agli effetti collaterali dei farmaci assunti.* L'insieme di queste variabili infatti deve essere considerata in un eventuale iter psicoterapeutico, nel nostro caso basato sull'approccio cognitivo-comportamentale. Il nostro obiettivo infatti è stato evidenziare che l'associazione della psicoterapia alla terapia educativa e farmacologica può essere una valida opportunità per questa tipologia di pazienti poiché efficace nel ridurre gli stati ansiosi associati o conseguenti la malattia e relativi sintomi somatici, nonché utile a modificare tutti quei comportamenti legati alle precedenti abitudini alimentari e stili di vita alla base delle irrisolte problematiche cliniche. Per ogni singolo paziente è stato svolto un adeguato assessment cognitivo-comportamentale, sulla base di un contratto terapeutico che indicava gli obiettivi da raggiungere e la strategia scelta a tal fine.

I primi risultati si sono mostrati incoraggianti per quel che riguarda soprattutto il grado di accettazione e di tolleranza psicologica dei pazienti della propria condizione di diabetico. La modificazione dell'atteggiamento negativo dei soggetti nei confronti del proprio "sentirsi malati", ottenuta nel corso del Training Assertivo con l'uso di tecniche di rinforzo e di auto-rinforzo, ha molto giovato nell'accrescere la motivazione dei pazienti nella ricerca dell'equilibrio metabolico e ritrovare fiducia nelle proprie capacità e in quelle degli operatori. Nel corso delle sedute individuali, inoltre, è stata data molta importanza all'espressione dell'emotività e dei sentimenti del soggetto, soprattutto di quelli aggressivi e negativi, onde instaurare uno stato di benessere e ricavare più soddisfazione dalla propria vita (visualizzazioni guidate, *modeling*, *role-playing*).

Per quanto riguarda l'obesità, i primi risultati sono molto confortanti poiché i 20 soggetti trattati dimostrano una soddisfacente riduzione del peso (rispetto al peso abituale degli ultimi sei mesi del periodo precedente lo studio) la cui entità definitiva e la ricaduta sull'assetto metabolico sarà valutata dopo almeno 12 mesi di trattamento.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D. *Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung and Blood Institute Twin Study*. Psychosom Med 2003;65:490-7.
- <sup>2</sup> Van Tilburg MAL, Georgiades A, Surwit RS. *Depression in type 2 diabetes*. In: Feinglos M, Betel MA, editors. *Type 2 diabetes mellitus: evidence-based approach to practical management*. Totowa, NJ: Humana press 2007.
- <sup>3</sup> Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA, *Pathways linking depression, adiposity and inflammatory markers in healthy young*. Brain Behav Immun 2003;17:276-85.
- <sup>4</sup> Earle TL, Linden W, Weimberg J. *Differential effects of harassment of cardiovascular and salivary cortisol stress reactivity and recovery in human and men*. J Psychosom Res 1999;46:125-41.
- <sup>5</sup> Mortola JF, Liu JH, Gillin JC, Rasmussen DD, Yen SS. *Pulsatile rhythms of adrenocorticotropin and cortisol in woman with endogenous depression: evidence of increased ACTH pulse frequency*. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:962-968.

# P108. Iperleptinemia come componente della sindrome metabolica nei sopravvissuti a lungo termine dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche

L. Airaghi, C. Annaloro\*, P. Usardi\*, S. Forti\*\*, A. Orsatti\*\*\*, M. Baldini, G. Lambertenghi Delilieri\*

*Medicina Interna I, \* Ematologia I e Centro Trapianti di Midollo Osseo, \*\* Audiologia, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena di Milano; \*\*\* Dipartimento di Medicina Interna, Università Statale di Milano*

## INTRODUZIONE

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è ormai parte della terapia di molte patologie ematologiche e non ematologiche. Un numero crescente di pazienti sottoposti a trapianto e in remissione per la malattia primitiva è a rischio per effetti collaterali tardivi, come disfunzioni endocrine quali l'insufficienza tiroidea, ipofisaria e gonadica <sup>1</sup>. Le alterazioni del metabolismo glucidico sono state raramente oggetto di studio; in piccole casistiche di riceventi trapianto in età pediatrica o adulta sono state riportate le prevalenze dei criteri clinici della sindrome metabolica (SM) <sup>2-5</sup>.

Recentemente, il nostro gruppo ha osservato una prevalenza più elevata di SM in una coorte di adulti sopravvissuti a lungo termine dopo TCSE rispetto a una coorte rappresentativa della popolazione italiana <sup>6</sup>. La SM post-TCSE era caratterizzata da alcune differenze cliniche e di laboratorio rispetto alla forma classica; ad esempio, la caratteristica più frequente era l'ipertrigliceridemia invece dell'obesità tronculare. Inoltre, lo sviluppo di SM nei riceventi TCSE era correlata ad elevati livelli plasmatici di leptina, suggerendo così un meccanismo patogenetico peculiare. Tauchmanovà et al. <sup>7</sup> hanno già riportato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di leptina soprattutto dopo TCSE allogenico e hanno osservato che la fisiologica correlazione tra leptina e indice di massa corporea (IMC) viene persa nei riceventi TCSE allogenico ma viene mantenuta nei riceventi TCSE autologo e nei controlli. Questi dati ci hanno indotto a cercare eventuali differenze nelle concentrazioni plasmatiche di leptina in pazienti affetti da SM post-TCSE rispetto a soggetti con la forma classica di SM.

## PAZIENTI E METODI

Abbiamo studiato 58 pazienti affetti da SM, 29 sopravvissuti a lungo termine dopo TCSE (15 donne e 14 uomini; 17 sottoposti a TCSE autologo e 12 a TCSE allogenico; età media  $49,8 \pm 9,3$  anni) e 29 soggetti affetti dalla forma classica di SM (15 donne e 14 uomini; età media  $52,9 \pm 8,0$  anni). La diagnosi di SM era stata formulata in base ai criteri proposti dal *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult treatment Panel III* <sup>8</sup>. È stato inoltre

selezionato un gruppo di 39 controlli sani paragonabili per sesso ed età (19 donne e 20 uomini; età media  $40,1 \pm 16,9$  anni).

Per ogni soggetto veniva compilata una cartella clinica con i principali risultati dell'esame obiettivo e degli esami di laboratorio. Esami ormonali suggestivi per una condizione di postmenopausa venivano osservati in 8 (53,3%) donne del gruppo post-TCSE e in 9 (60%) donne del gruppo affetto dalla forma classica di SM. Nessuna di loro era in terapia ormonale sostitutiva.

Ogni soggetto in studio veniva sottoposto a prelievo ematico alla mattina a digiuno. Il sangue ottenuto veniva immediatamente centrifugato e separato; le aliquote di siero venivano conservate a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Le concentrazioni plasmatiche di leptina e di insulina venivano determinate utilizzando una metodica RIA (Linco Research, St Charles, MO, USA e Adaltis Italia S.p.A., Casalecchio di Reno, Bologna, rispettivamente) con sensibilità pari a  $0,5 \text{ ng/mL}$  per leptina e  $1 \mu\text{IU/mL}$  per insulina. L'indice di resistenza insulinica HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR) veniva calcolato utilizzando la seguente formula:  $[(\text{insulinemia a digiuno, } \mu\text{IU/mL} \times \text{glicemia a digiuno, mmol/L})/22,5]$ .

Tutti i risultati sono espressi come media  $\pm$  DS. I dati sono stati analizzati con il software SPSS® release 13.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Sono stati applicati test non parametrici: i test di Kruskal-Wallis sui tre gruppi in studio (pazienti post-TCSE affetti da SM, soggetti affetti dalla forma classica di SM, e gruppo di controllo), seguiti dai test di Mann-Whitney per poter confrontare i gruppi tra loro. Modelli lineari generali (metodi: somma dei quadrati tipo III) sono stati impiegati per valutare gli effetti di età, sesso, insulinemia, e circonferenza addominale sull'analisi della varianza. Per valutare la relazione tra leptina e IMC è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson nei tre gruppi affetti da SM, così suddivisi: soggetti affetti dalla forma classica di SM, riceventi TCSE allogenico affetti da SM, riceventi TCSE autologo affetti da SM. Un valore di  $p < 0,05$  era considerato significativo ai fini statistici.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Le concentrazioni plasmatiche di leptina erano significativamente differenti nei tre gruppi studiati (Chi-Square: 31.8;  $p < 0,001$ ), soprattutto tra i soggetti con la forma classica e i pazienti post-TCSE (Mann-Whitney U 220.0;  $Z = -2.8$ ;  $p = 0,004$ ). La significatività si confermava anche comparando i gruppi dopo suddivisione per sesso. Un modello lineare generale costituito da insulina ( $p = 0,025$ ), IMC ( $p < 0,001$ ), sesso ( $p < 0,001$ ), gruppo (controlli, SM post-TCSE, e forma classica della SM;  $p < 0,001$ ), e interazione tra gruppo e sesso ( $p < 0,001$ ) spiegava la varianza della leptinemia. Modificazioni di questi indici predittivi statisticamente significativi spiegavano il 71% di variabilità delle concentrazioni plasmatiche di leptina. Inoltre, l'età e la circonferenza addominale non avevano alcun valore statistico come indici predittivi.

Non si rilevavano differenze significative nelle concentrazioni plasmatiche di leptina tra riceventi TCSE allogenico e autologo con SM ( $30,9 \pm 19,9$  vs.  $39,7 \pm 30,5 \text{ ng/mL}$ , rispettivamente;  $p = \text{n.s.}$ ). Analogamente, né le concentrazioni plasmatiche di insulina né i valori di IMC mostravano differenze significative tra questi due gruppi di pazienti (insulinemia:  $23,5 \pm 14,0$  vs.  $29,2 \pm 15,6 \mu\text{IU/mL}$ ;  $p = \text{n.s.}$ ; IMC:  $27,0 \pm 4,5$  vs.  $27,8 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = \text{n.s.}$ ).

La valutazione della correlazione tra leptinemia e IMC tra riceventi TCSE allogenico con SM, riceventi TCSE autologo con SM, e soggetti con la forma classica di SM metteva in evidenza che queste due variabili correlavano tra loro solo nei soggetti con SM classica ( $p < 0,01$ ).

Questi risultati ci indicano che la SM post-TCSE, a differenza della forma classica, non presenta alcuna relazione fisiologica tra grado di obesità e livelli plasmatici di leptina, indicando così che la regolazione di questa adipochina dipende da fattori diversi da quelli noti per la regolazione del peso corporeo. Infatti, in condizioni fisiologiche le concentrazioni plasmatiche di leptina aumentano con il progredire del grado di obesità<sup>9 10</sup>. I livelli plasmatici di leptina sono più elevati nella donna che nell'uomo, a parità di peso corporeo<sup>9 10</sup> e si riducono con l'età sia nell'uomo sia nella donna<sup>11</sup>.

L'iperleptinemia osservata nei sopravvissuti a lungo termine dopo TCSE potrebbe essere in relazione al ruolo di questa adipochina nel sistema immunitario. Sia la sua struttura sia il suo recettore suggeriscono una stretta parentela con il sistema delle citochine. La prima parte della sequenza aminoacidica della leptina mostra similarità con la struttura della interleuchina 12 (IL-12); il recettore per la leptina appartiene alla classe I della famiglia delle citochine<sup>12</sup>. Studi sperimentali suggeriscono che la leptina sia in grado di modulare la risposta T cellulare, polarizzando le cellule T helper (Th) verso un fenotipo Th1 e sopprimendo la risposta Th2. Diverse citochine come tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1, e IL-6 regolano l'espressione dell'mRNA per la leptina; inoltre, la leptina stessa influenza la secrezione di TNF- $\alpha$ , IL-4, e interferone  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )<sup>13</sup>. Il ruolo della leptina nella immunomodulazione dopo TCSE è ancora oscuro. Precedenti studi mostrano iperleptinemia prima e durante TCSE<sup>14 15</sup>; inoltre, viene segnalato un incremento di leptina post-TCSE allogenico in relazione alla presenza di chronic graft versus host disease (cGVHD), fatto che suggerisce come l'attivazione dei linfociti T possa avere un ruolo nell'iperleptinemia osservata in questi pazienti<sup>7</sup>.

In conclusione, i risultati preliminari del nostro studio mostrano che elevate concentrazioni plasmatiche di leptina caratterizzano i pazienti affetti da SM post-TCSE e che non si rilevano differenze tra pazienti sottoposti a TCSE autologo e allogenico. L'iperleptinemia potrebbe avere un ruolo nella patogenesi della SM post-TCSE attraverso le possibili interazioni tra leptina e sistema immunitario. Studi longitudinali in pazienti sottoposti a TCSE porterebbero a importanti delucidazioni sul ruolo di questa adipochina come mediatore di rischio cardiometabolico in questo gruppo di pazienti.

### Bibliografia

- 1 Brennan BMD, Shalet SM. *Endocrine late effects after bone marrow transplant*. Br J Haematol 2002;118:58-66.
- 2 Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. *Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood*. Lancet 2000;356:993-7.
- 3 Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. *Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence*. Bone Marrow Transplant 2006;37:1109-17.
- 4 Higgins K, Noon C, Cartwright V. *Features of the metabolic syndrome present in survivors of bone marrow transplantation in adulthood*. Bone Marrow Transplant 2004;33(Suppl 1):S216-7.
- 5 Chatterjee R, Palla K, McGarrigle HH, Mackinnon S, Kottaridis PD. *"Syndrome X" in adult female recipients of bone marrow transplantation from haematological malignancies*. Bone Marrow Transplant 2005;35:209-10.
- 6 Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, et al. *Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2008;41:797-804.
- 7 Tauchmanová L, Matarese G, Carella C, De Rosa G, Serio B, Ricci P, et al. *High serum leptin in patients with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation*. Transplantation 2004;78:1376-83.
- 8 Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation 2005;112:2735-52.
- 9 Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, et al. *Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:453-9.

- <sup>10</sup> Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al. *The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure.* J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1293-300.
- <sup>11</sup> Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. *Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates.* J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3909-13.
- <sup>12</sup> Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. *Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes.* Cell Immunol 2000;199:15-24.
- <sup>13</sup> Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gómez-Reino J, et al. *Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin.* Rheumatology (Oxford) 2006;45:944-950.
- <sup>14</sup> Ataergin S, Arpacı F, Turan M, Ozet A, Yilmaz MI, Ozata M, et al. *The effect of leptin on engraftment in patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation.* Haematologia (Budap) 2002;32:389-96.
- <sup>15</sup> Haluzik M, Markova M, Slaby JJ, Jiskra J, Krizova J, Hass T. *The changes of serum leptin and soluble leptin receptor levels in patients undergoing mobilization of peripheral blood stem cells before autologous stem cells transplantation.* Endocr Res 2002;28:189-97.

## P109. L'attività di consulenza ospedaliera dei Servizi di Diabetologia

A. Ozzello, D. Gaia, E. Pergolizzi, G. Micali, P. Gennari, T. Stefani, M. Origlia,  
R. Cavagna

SSD Diabetologia, ASL T03, Pinerolo (TO), Regione Piemonte

### PREMESSA

La letteratura evidenzia una continua crescita della prevalenza del diabete mellito <sup>1</sup>, attualmente intorno allo 0,1% per il tipo1 (DMT1) e al 4-6% per il tipo2 (DMT2).

Secondo lo studio europeo CODE-2 (*COSt of Diabetes in Europe-type-2*) <sup>2 3</sup> la spesa sanitaria nei pazienti diabetici è imputabile per il 60% ai ricoveri ospedalieri; infatti, i pazienti che presentano il diabete come fattore di rischio vengono frequentemente ricoverati in relazione alla comorbidità principale associata.

Le consulenze specialistiche diabetologiche nei reparti di degenza ospedalieri sono una attività rilevante per i Servizi di Diabetologia (SD) nel processo di supporto al ricovero, ma tale attività non viene valorizzata, non intervenendo attivamente in nessun modo nell'attribuzione del DRG e nelle quantificazioni dei costi.

Recentemente la Società Italiana Diabetologia e l'Associazione Medici Diabetologi hanno proposto una indagine sull'attività di consulenza svolta dal diabetologo in ambito ospedaliero presso i diversi reparti (indagine CONSIGLIO) per evidenziare presso quali reparti è prevalentemente svolta, il numero e la tipologia di consulenze richieste.

### SCOPO DEL LAVORO

Analizzare l'attività di consulenza svolta dal nostro SD in ambito ospedaliero locale.

### MATERIALI E METODI

Il nostro SD è inserito nel Dipartimento Medicina Interna (Ospedali Civili di Pinerolo) e svolge attività prevalentemente di tipo ambulatoriale, comprendendo però anche attività di consulenza per i vari reparti del nosocomio.

Dai dati disponibili dal 2002 al 2007 risulta una media di 389 consulenze/anno, con una prevalenza di richiesta dell'area medica e della Neurologia come reparto di maggiore intervento.

Nel periodo compreso tra il 26/10/07 e il 29/02/08 abbiamo valutato il numero di consulenze eseguite, la media mensile e settimanale delle consulenze, la distribuzione di frequenza delle diverse prestazioni prestate ai pazienti anche per singolo reparto, le aree ospedaliere interessate e il tempo medio impiegato per svolgere una consulenza.



## RISULTATI

Il numero di consulenze nel periodo (126 giorni) è stato di 148, 102 come prima osservazione (età media 73 anni, 52 maschi e 50 femmine) e 46 come osservazioni successive (Tab. I).

**Tab. I.** Numero e tipologia di consulenze, area di intervento

Numero totale	148
1° Osservazione	102
Osservazioni successive	46
Età media	73
Maschi	52
Femmine	50
Area Medica	102
Area Chirurgica	45
Terapia Intensiva	1

**Tab. II.** Tempo medio impiegato per eseguire le consulenze.

Media cons/ settimana	Media cons/ mese	Tempo medio per consulenza	Tempo medio medico/settimana
(n)	(n)	(min)	(h)
8,2	37	15-30 (77%)	2-4
		< 15 (19%)	
		> 30 (4%)	

**Tab. III.** Numero e tipo di iperglicemia riscontrata.

Iperglicemia non nota	20
Diabete tipo 2	16
Iperglicemia non classificata	4
Iperglicemia nota	82
Diabete tipo 2	81
Diabete tipo 1	1

Del totale delle consulenze, 102 (69%) sono state eseguite in area medica, 45 (30%) in area chirurgica e 1 in terapia intensiva.

La media è stata di 8.2 consulenze/settimana e 37 consulenze/mese.

Il tempo medio impiegato è stato 15-30 minuti nel 77% delle consulenze, < 15 minuti nel 19% e > 30 minuti nel 4%, con un tempo medio/medico di 2-4 h/settimana.

Nell'area medica, 54 (53%) hanno riguardato la neurologia, 18 (18%) la Cardiologia, 10 (10%) la Medicina Interna, 7 (7%) la Riabilitazione, 6 (6%) la Lungodegenza, 2 (2%) la Nefrologia, l'Oncologia, la Psichiatria e 1 la Geriatria.

Nell'area chirurgica, 15 (33%) hanno riguardato l'Ortopedia, 13 (29%) l'Otorinolaringoiatria, 10 (22%) la Chirurgia Generale, 6 (13%) l'Urologia, 1 la Ginecologia.

La Figura 1 mostra la distribuzione delle consulenze nei diversi reparti.

Abbiamo rilevato 20 casi di iperglicemia non nota (16 DMT2, 4 non classificate), 82 di iperglicemia già nota (81 DMT2 e 1 DMT1).



## CONCLUSIONI

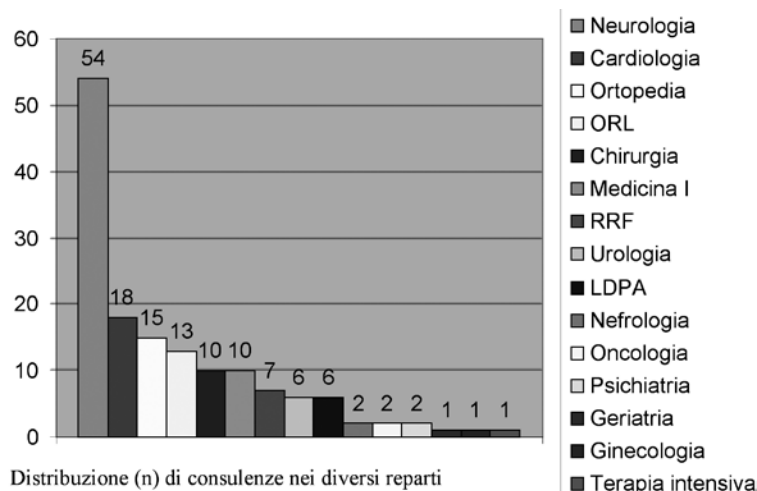
La gestione del paziente diabetico in ospedale costituisce un carico clinico organizzativo per il SD.

La valorizzazione di tale processo è comparata forfaitariamente a quella di una visita ambulatoriale e non dà evidenza del significato della integrazione multidisciplinare necessaria per migliorare gli outcomes di salute.

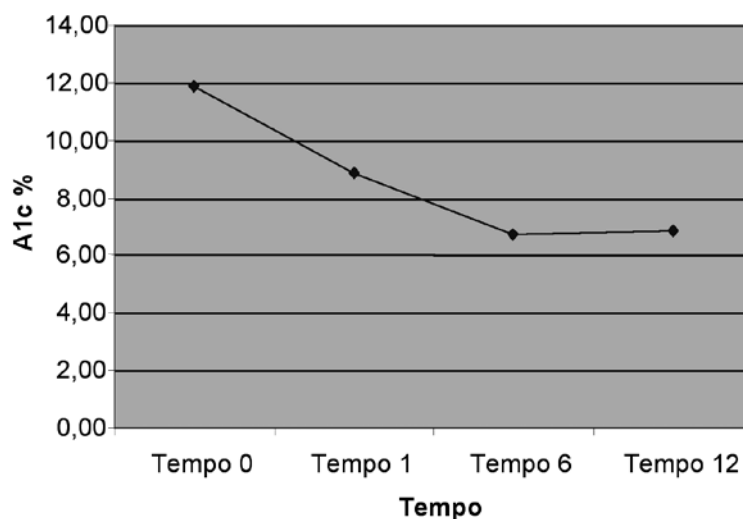
## Bibliografia

- <sup>1</sup> Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saadine JB, Thompson TJ. *Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005-2050*. Diabetes Care 2006;29:2114-6.
- <sup>2</sup> Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. *Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2*. Pharmacoeconomics - Italian Research Articles 2000;2:1-21.
- <sup>3</sup> Lucioni C, Mazzi S, Serra G. *L'impatto delle complicanze diabetiche su costi sanitari e qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2: i risultati dello studio CODE-2*. Il Diabete 2000;275-286.

Fig. 1.



## Variazione media A1c



# P110. Frequenza e cause di ipo- e ipertiroidismo misconosciuto nel diabete mellito di tipo 2

G. Borretta, C.G. Croce, D. Gaviglio, F. Tassone, L. Gianotti, F. Cesario, G. Magro,  
V. Borretta, C. Baffoni  
*ASO Santa Croce e Carle, Cuneo*

## INTRODUZIONE

La prevalenza delle patologie tiroidee nei pazienti diabetici è superiore di 2-3 volte rispetto a quelli non diabetici, essa aumenta con l'età ed è fortemente influenzata dal sesso (femminile) e dal diabete autoimmune. Le patologie tiroidee nei pazienti diabetici hanno una rilevanza significativa in quanto possono provocare diversi problemi: le conseguenze più gravi sono rappresentate dall'aumentata frequenza di ipoglicemia in caso di ipotiroidismo e dallo sviluppo di chetoacidosi nel caso di ipertiroidismo.

## SCOPO DELLO STUDIO

Abbiamo voluto pertanto indagare la presenza di alterazioni tiroidee in una casistica di 90 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 scompensato, senza tireopatia nota, ricoverati consecutivamente presso il Day Hospital della nostra divisione.

## SOGGETTI E METODI

32 femmine, 58 maschi, età (media  $\pm$  SD)  $65,10 \pm 10,46$  anni, *Body Mass Index* =  $30,22 \pm 9,55$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> =  $9,78 \pm 1,94\%$ , peptide-C =  $2,5 \pm 1,5$  ng/ml. In tutti i pazienti è stato effettuato il dosaggio di ft3, ft4, TSH, AbTPO, AbTG, TRAb ed è stato effettuato uno studio ecografico tiroideo.

## RISULTATI

Il TSH è risultato inferiore a 0,20 mU/ml nel 3,33% (3/90, di cui un paziente con ipertiroidismo franco). Due pazienti presentavano un quadro ecografico di gozzo multinodulare e uno di tireopatia autoimmune. Il TSH è risultato superiore a 3 mU/ml nel 10% dei casi (9 su 90 tutti con caratteristiche di ipotiroidismo subclinico). L'esame ecografico evidenziava in 1 paziente un quadro di gozzo multinodulare e in 2 pazienti quello della tiroidite autoimmune.

## CONCLUSIONI

Nella nostra casistica di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 abbiamo rilevato una elevata prevalenza di tireopatie non diagnosticate. Tra le forme funzionali è risultato prevalente l'ipotiroidismo subclinico. Sulla base di questi dati è appropriato suggerire uno screening mediante dosaggio del TSH nei pazienti con diabete mellito tipo 2.

# P111. Automonitoraggio domiciliare e compenso glicemico: confronto fra utilizzatori di supporto informatizzato con scarico dati e diabetici con controllo occasionale senza scarico dati

S. Turco, V. Armentano<sup>1</sup>, G. Cozzolino<sup>2</sup>, C. De Natale, O. Egione<sup>1</sup>, A. Gatti<sup>3</sup>, N. Iazzetta<sup>4</sup>, C. Lambiase<sup>5</sup>, M. Laudato<sup>6</sup>, G. Pozzuoli<sup>7</sup>, S. Gentile<sup>8</sup>, del Gruppo ADIC:

Associazione Diabetologi Informatizzati della Campania

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II", Napoli; <sup>1</sup> CAD ASL NA1, Napoli; <sup>2</sup> CAD Spes, Napoli; <sup>3</sup> Ospedale San Gennaro, Napoli; <sup>4</sup> Ospedale Incurabili, Napoli; <sup>5</sup> Ospedale Mercato San Severino, Salerno; <sup>6</sup> CAD CE1, Maddaloni; <sup>7</sup> CAD CE1, Caserta; <sup>8</sup> Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università, Napoli*

Una accurata raccolta periodica di dati clinici di una malattia cronica quale il diabete mellito è di fondamentale importanza per i pazienti, per la società e per la comunità scientifica. La creazione di un DATA BASE dei pazienti diabetici per la raccolta di pochi dati anamnestici, clinici e laboratoristici, ha lo scopo di realizzare: a) accurate valutazioni epidemiologiche; b) ottimizzazione dell'assistenza sanitaria; c) razionalizzazione delle risorse e d) contenimento di costi.

L'ADIC (Associazione Diabetologi Informatizzati della Campania) si propone di raccogliere dati anamnestici, antropometrici, laboratoristici e clinici dei pazienti diabetici inseriti nel proprio sistema informatico per creare un registro campano di dati epidemiologici sull'assistenza ai diabetici, nel rispetto dell'attuale legislazione in materia di privacy ed utilizzando una cartella informatizzata comune (Eurotouch).

Nella gestione della raccolta dati è compresa anche l'acquisizione dei profili glicemici domiciliari; tutti i riflettometri possono essere collegati al computer e, a mezzo di un software dedicato fornito dalla ditta produttrice, i valori glicemici vengono acquisiti e visualizzati e quindi salvati come file di testo. La cartella Eurotouch è in grado di importare il file salvato e registrare i profili glicemici effettuati dai pazienti. Purtroppo tale pratica non è frequente e molti pazienti non hanno l'abitudine di portare in ambulatorio il riflettometro e pertanto i loro profili vengono trascritti riportando i valori comunicati a voce dai pazienti o segnati su un diario.

Scopo del nostro lavoro è stato valutare se esisteva una diversità di compenso glicemico fra i diabetici che effettuano lo scarico dati e quelli che utilizzano il comune diario cartaceo. Sono stati selezionati 8.045 diabetici afferenti a quelle strutture ADIC che hanno accettato di partecipare allo studio; di questi pazienti è stata rilevata la professione, il titolo di studio, l'emoglobina glicosilata e se effettuavano lo scarico dati. L'attività lavorativa prevalente era

di tipo impiegatizio con una buona presenza di pensionati; il livello culturale medio era di licenza superiore. Di tutti i diabetici selezionati 754 (9,4%) effettuavano lo scarico dati e 7291 (90,6%) non scaricavano le glicemie dai propri glucometri.

Dalla analisi dei dati si evidenziava che l'emoglobina glicosilata di coloro che scaricavano i dati era di  $7,3 \pm 0,4\%$  mentre chi non effettuava lo scarico dati aveva una glicata di  $7,8 \pm 0,6\%$ .

Inoltre fra coloro che scaricavano i dati si riscontrava una  $HbA_{1c}$  di  $6,75 \pm 0,32\%$  per valori di glicemia a digiuno  $< 110$  mg/dl verso  $HbA_{1c}$  di  $7,24 \pm 0,37\%$  per glicemie  $\geq 110$  mg/dl. Quando poi si valutava la glicemia post prandiale la glicata risultava essere  $7,08 \pm 0,21\%$  per valori glicemici  $< 140$  mg/dl e di  $7,4 \pm 0,33\%$  per glicemia  $\geq 140$  mg/dl.

Questi dati mostrano chiaramente che più è accurato ed attento l'autocontrollo più si avvicina al target il compenso glicemico. La possibilità di poter evidenziare in grafica il lavoro svolto dal paziente e di poterlo discutere con il proprio diabetologo è uno stimolo a correggere meglio gli errori commessi e a praticare con sempre maggiore accuratezza l'automonitoraggio. Ciò dimostra che i supporti informatici sono sicuramente un valido aiuto per migliorare l'assistenza diabetologica.

Tab. I.

Totale	8045
Scarico dati	754
No scarico dati	7291

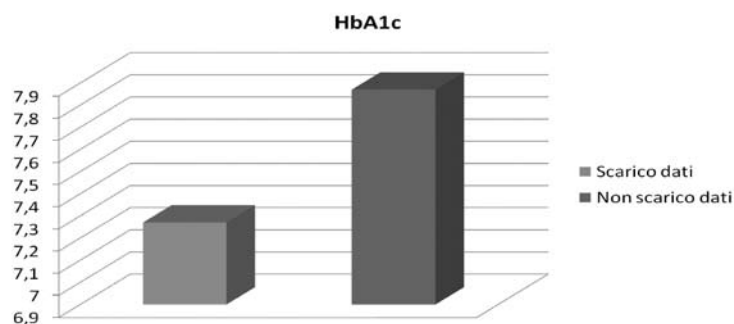


Fig. 1.

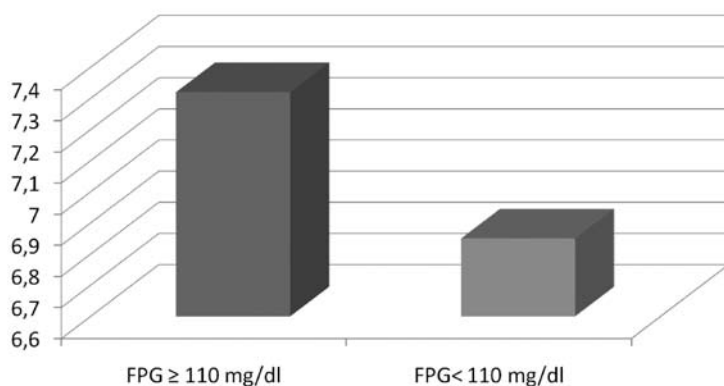
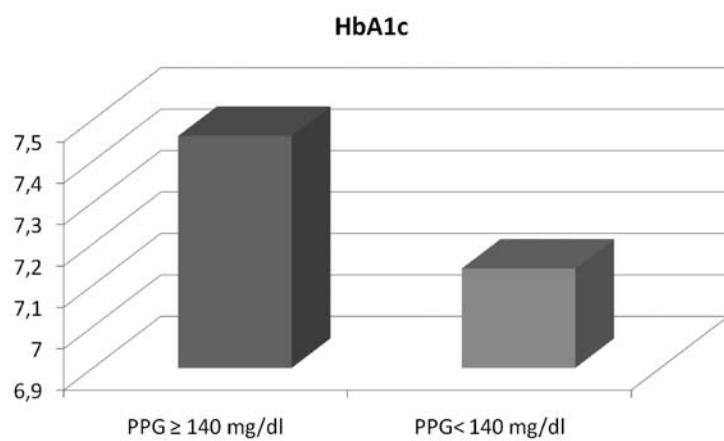


Fig. 2.



**Fig. 3.**

# P112. Obesità morbigena con istiocitosi x e diabete insipido: descrizione di un caso clinico

P. Pata, T. Mancuso, G. Lo Greco

SC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera "Piemonte", Messina

## INTRODUZIONE

L'Istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL), definita anche Istiocitosi X o granulomatosi a cellule di Langerhans, comprende una serie di entità patologiche differenti sotto l'aspetto clinico e prognostico, caratterizzate dalla anomala proliferazione di cellule di Langerhans e dall'infiltrazione di diversi tessuti, nella maggior parte dei casi con atteggiamento granulomatoso. L'interessamento polmonare si può osservare nell'ambito di un quadro generale, prevalentemente nei bambini e negli anziani, oppure può essere l'unica manifestazione. Tra le forme sistemiche in passato venivano distinte alcune entità cliniche: la Malattia di Letterer-Siwe, tipica dell'età infantile, a prognosi generalmente infausta, caratterizzata dal coinvolgimento di tessuto osseo, midollo osseo, tessuti molli e cute; la Sindrome di Hand-Schüller-Christian, tipica dei bambini e degli adulti, ad evoluzione variabile e generalmente cronica, localizzata prevalentemente al tessuto osseo, ai tessuti molli, alla cute ed all'ipotalamo.

Nell'evoluzione dell'Istiocitosi X è possibile un interessamento sistemico di altri organi e strutture. Tra le localizzazioni più frequenti vi è lo scheletro (4-20% circa dei casi), con interessamento del cranio, delle vertebre o del tratto prossimale delle ossa lunghe da parte di lesioni cistiche; i dati sul coinvolgimento scheletrico verosimilmente sono sottostimati, dato che non tutti i pazienti vengono sottoposti ad esame radiografico di tutti i segmenti ossei. Clinicamente importante è il coinvolgimento della regione ipotalamo-ipofisaria, con l'insorgenza di diabete insipido, presente all'esordio nel 5% circa dei pazienti, e nel corso dell'evoluzione della malattia nel 25-30% dei casi.

## CASO CLINICO

Nel marzo 2009 viene ricoverato presso la nostra Struttura un uomo (F.S.) di 27 anni, che da circa 4 mesi lamenta notevole poliuria e polidipsia con introduzione di circa 10-12 litri di liquidi al giorno.

*Anamnesi familiare:* positiva per obesità e diabete mellito (nonno materno e zii materni), tireopatie (madre e nonno materno). In una cugina di 1° grado affetta da obesità morbigena (BMI 43%-WHR 1,09) 3 anni addietro diagnosi di granuloma eosinofilo (IGL).

*Anamnesi patologica remota:* nato macrosoma (4,25 kg), ricoverato in UTIN dopo la nascita per episodio di convulsione, regredita senza postumi. Orchidopessi dx a 9 anni per testicolo ritenuto. Dall'età pediatrica eccedenza ponderale.

All'età di 22 anni, cefalea nucale non regredita dopo terapia farmacologica, per cui fu sottoposto ad esame RX cranio che evidenziò lesione granulomatoosa a carico della regione parieto-occipitale sx e focale difetto osseo in sede frontale sx (confermato da successivi esami T.C. cranio con e senza m.d.c.)

*Anamnesi patologica prossima:* nel dicembre 2008, improvvisa comparsa di poliuria e polidipsia (fino a 10-12 l al giorno) per cui ha chiesto il ricovero.

*Esame obiettivo:* condizioni generali buone; peso kg 123 con altezza 1,73 m e BMI 41, circonferenza vita 128; circonferenza fianchi: 122 cm, tiroide lievemente aumentata di volume con modularità nel lobo dx; epatomegalia (circa 4 cm dall'arco costale sulla emiclaveare dx) con margine liscio, non dolente; non splenomegalia. Caratteri sessuali nella norma con relativo ipoplasia testicolare dx (8 ml all'orchidometro di Prader).

*Indagini cliniche e di laboratorio:* dei principali parametri biochimici: nella norma tutti ad eccezione di GPT (116 UI/L), uricemia (7,7 mg/dl), PCR (hS): 6,6 mg/L, fibrinogenemia 432 mg/dl, P.S. urinario: 1002. Osmolalità plasmatici: 301,6 (v.n. 285-295).

Ormoni tiroidei nella norma; TSH 0,745 microU/ml.

È stato eseguito un test di restrizione idrica ed un successivo con desmopressina che sono risultati positivi (normalizzazione della diuresi ed assenza di polidipsia) per cui il paziente è stato successivamente sottoposto a trattamento con Minirin® 0.2, mezza compressa ogni 8 ore.

Prima dell'inizio della terapia un politest di stimolo della funzione ipofisaria (argina + TRH + LHRH e.v.) ha evidenziato una normale secrezione di TSH e h-GH, e lieve riduzione della risposta in LH e FSH. Moderato incremento della H-PRL al test di pulsatilità. Basso il livello degli androgeni (testosterone: 212 ng/dl con v.n. 262-1593).

Un OGTT test ha evidenziato: glicemia basale 72 mg e 145 mg a 120'; IRI: 12,7 microU/ml e 110 microU a 120'. Indice HOMA-s: 2,16.

Esame EEG: nella norma. Rx Torace standard: non alterazioni pleuro-polmonari con caratteri rx di attività. Esame Campimetrico: in OD nulla da segnalare; in Os presenza di qualche scotoma assoluto nei campi superiori.

RMN con gadolinio: lieve ispessimento del peduncolo ipofisario con scarsa visualizzazione della neuroipofisi. Coesiste iperintensità del segnale nelle acquisizioni a TR lungo della sostanza bianca periventricolare con aspetto simmetrico delle lesioni, come da aspecifica mielinosi. Dopo somministrazione di gadolinio e.v. non si osserva potenziamento dei focolai gliotici rilevati. Le strutture della linea mediana sono in asse. Normalmente rappresentati gli spazi liquorali.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'associazione tra granulomi a cellule di Langherans e diabete insipido non è infrequente (20-25% nelle varie casistiche) tuttavia abbiamo ritenuto utile descrivere questo caso in cui, a nostro parere, erano presenti interessanti caratteristiche sia di tipo efedofamiliare che clinico.

La presenza di un parente di 2° grado con la stessa associazione patologica (obesità + ICL) nell'ambito di un nucleo familiare con forte presenza di Sindrome Metabolica è stato un primo elemento di interesse. Tale condizione in realtà è scarsamente descritta in letteratura.

Situazione a nostro parere altrettanto interessante il coinvolgimento, evidente, non solo della neuroipofisi, ma anche dell'adenoipofisi. Al di là della possibile ridotta secrezione prenatale di gonadotropine (paziente con criptorchidismo monolaterale), è evidente il quadro di una



anomala secrezione basale e dinamica delle tropine ipofisarie, che così può riassumersi:

- a) ipogonadotropinismo relativo con livelli di risposta di LH inferiore al range normale;
- b) ridotta secrezione di testosterone ed alterazione del rapporto testosterone/LH che può identificare un quadro di ipogonadismo ipogonadotropo;
- c) aumento della secrezione di Prolattina, al test della pulsatilità, come da alterato tono dopaminergico inibitorio, in assenza comunque di qualsivoglia evidenza di microadenomi.

Da ultimo, la presenza di un familiare con ICL ed obesità morbigena, ma senza patologia ipofisaria in atto, costituisce un modello per un follow-up della secrezione ipofisaria al fine di poter cogliere tempestivamente eventuali deficit secretori.

### **Bibliografia di riferimento**

- Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, et al. *Langerhans' cell histiocytosis in adults*. Med Pediatr Oncol 1997;28:9-14.
- Bonifazi E, Mazzotta F, Garofalo L. *Langerhans cells histiocytosis: I Cutaneous self-healing congenital variety*. Eur J Pediatr Dermatol 1991;1:6-22.
- Bonifazi E, Scanni G, Mazzotta F, Garofalo L. *Langerhans cells histiocytosis: II. Cutaneous self-healing acquired variety*. Eur J Pediatr Dermatol 1991;1:88-101.
- Bonifazi E. *Place des histiocytoses auto-involutives au sein des histiocytoses Langerhansiennes*. Ann Dermatol Venereol 1992;119:397-402.
- Bonifazi E. *Neurofibromatosi periferica e proliferazioni cutanee infantili*. G Ital Dermatol Venereol 1994;129:279-84.
- Broadbent V, Davies EG, Heaf D, Pincott JR, Pritchard J, Levinsky RJ, et al. *Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X*. Lancet 1984;i:253-4.
- Bullock JD, Bartley GB, Cambell RJ, et al. *Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. Case report and a pathogenetic theory*. Ophthalmology 1986;93:1233-6.

# P113. Trattamento insulinico e Ipoglicemie in pazienti anziani diabetici con comorbidità ricoverati presso una U.O di Geriatria e di Lungodegenza Medica-Riabilitativa

V. Carrieri, G. Miletì\*

UO Complessa di Geriatria, Ospedale Perrino, Brindisi; \* UO Semplice di Medicina, Lungodegenza Cisternino (BR)

## INTRODUZIONE

L'ipoglicemia è una condizione non fisiologica che si manifesta nei pazienti diabetici trattati con insulina o farmaci secretagoghi. La sintomatologia compare quando i valori della glicemia plasmatica sono uguali o inferiori a 70 mg/dl. Si distingue una Ipoglicemia minore, caratterizzata da assenza di sintomi o con una sintomatologia neurovegetativa lieve e gestita dal paziente, da una ipoglicemia maggiore caratterizzata da una sintomatologia disabilitante fino al coma. Statisticamente le ipoglicemie sono più frequenti nei pazienti diabetici ultra settantenni e affetti da comorbidità.

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

confrontare il numero di episodi di ipoglicemie minori e maggiori nei pazienti anziani, diabetici ultra 70 aa, ricoverati presso la nostre UO in condizioni critiche e in trattamento insulinico con analoghi lenti di insulina glargine vs. insulina NPH, in in Basal Bolus o in associazione con ipoglicemizanti orali.

## MATERIALI E METODI

Sono state esaminate le cartelle e i profili glicemici di 125 pazienti: 62 donne e 63 uomini ricoverati negli anni 2007/2008 e di età compresa tra 70 e 85 anni affetti da diabete mellito tipo 2 da circa  $20 \pm 10$  aa, in trattamento insulinico con glargine o insulina NPH ad una titolazione compresa tra 0,4 e 0,6 UI e/o in associazione con antidiabetici orali, o con analoghi rapidi. I valori di HbA<sub>1c</sub> erano compresi all'inizio della valutazione tra 7,5 e 9,5%. Le patologie più frequentemente associate erano le seguenti: scompenso cardiaco classe NYHA III/IV. Insufficienza renale cronica. Esiti di ischemia cerebrali. Fratture di femore in riabilitazione post-chirurgica.

I pazienti alimentati con una dieta di circa 1500 K/cal. con un contenuto in carboidrati pari al 60%, in grassi al 20%, e proteine al 20%. La degenza media dei pazienti è stata di circa 40 gg  $\pm 20$  durante il periodo di osservazione il monitoraggio glicemico è stato eseguito con refllettometri Accu-Chek e analisi dei dati attraverso il sistema Smart Pix. Il monitoraggio

prevedeva n. 6 controlli die distribuiti tra: colazione, pranzo, due ore dopo il pranzo, cena, mezzanotte e alle cinque del mattino.

## CONCLUSIONI

In tutti i pazienti sono stati osservati episodi di ipoglicemia minore nelle prime ore pomeridiane con oscillazioni comprese tra 65 e 75 mg/dL. I pazienti in trattamento con glargine pur essendo stati titolati a dosaggi di 0,6 UI pro Kilo non hanno mai manifestato episodi ipoglicemia grave mentre i pazienti in trattamento con NPH a dosaggio di 0,4 UI hanno manifestato n. 14 ipoglicemia maggiore. L'analisi delle curve glicemiche con Smart Pix Accu-Chek ha permesso inoltre di confermare l'assenza di picco nei pazienti in trattamento con glargine. I nostri dati quindi confermano quelli già noti in letteratura, per ciò che concerne l'efficacia, la maneggevolezza e l'assenza di ipoglicemie nei pazienti in trattamento con Glargine insulina anche quando sommi

## P114. L'esperienza clinica del Glucerna select nel paziente di lunga durata

P. Pantanetti, S. Talevi, E. Tortato, C. Bedetta, P. Foglini

UO Diabetologia, ASUR 11, Fermo

La prevalenza di diabete mellito tra gli ospedalizzati non è nota; negli USA nel 2000 il 12,5 % delle dimissioni ospedaliere riportavano il diabete come diagnosi; in Italia i dati di prevalenza relativi ai soggetti ricoverati sono intorno al 10% secondo un rapporto del 2003 dell'Associazione Medici Diabetologi. L'iperglicemia e l'insulino-resistenza sono eventi comuni nei pazienti critici anche senza una storia nota di diabete mellito e sono associati ad un'aumentata mortalità.

L'iperglicemia costituisce il maggiore ostacolo dell'attivazione del supporto nutrizionale; infatti la nutrizione artificiale viene considerata una delle cause principali di iperglicemia nei pazienti ricoverati. L'iperglicemia acuta stimola gli ormoni controinsulari e induce modificazioni del metabolismo glucidico, come un'aumentata richiesta periferica di glucosio, un'aumentata produzione di glucosio a livello epatico e un'aumentata richiesta insulinica.

La malnutrizione può essere accentuata dal cattivo compenso glicometabolico e dal ritardo con cui vengono utilizzati i protocolli di trattamento insulinico intensivo. Pertanto nutrizione e controllo glicemico sono un binomio indissolubile nella malattia diabetica. Un controllo glicemico non ottimale aumenta il rischio di complicanze a breve e a lungo termine nei pazienti critici in nutrizione enterale (NE).

Le miscele commercializzate per la NE dei pazienti diabetici hanno diversa composizione e distribuzione calorica: formule ad elevato contenuto glucidico e formule a ridotto contenuto glucidico nelle quali una parte delle calorie glucidiche è stata sostituita da grassi, in particolare acidi grassi monoinsaturi.

Il nostro studio ha valutato l'effetto di una miscela specifica per diabetici – Glucerna Select – sull'andamento dei valori glicemici e sull'assetto lipidico di pazienti diabetici in nutrizione enterale.

### DISEGNO DELLO STUDIO

Abbiamo valutato 10 pazienti in NE con Glucerna Select: 6 maschi e 4 femmine, di età media  $72 \pm 8$ , BMI  $21,6 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>; in tutti i pazienti è stata eseguita una valutazione basale, a tre e sei mesi dei seguenti parametri: pressione arteriosa, BMI; inoltre sono stati eseguiti i seguenti esami: glicemia, assetto lipidico, emocromo, albumina, elettroliti plasmatici, funzionalità epatica e renale, indici di compenso metabolico-emoglobina glicata e variabilità glicemica secondo gli indici di Kovatchev.

## RISULTATI

L'utilizzo della miscela Glucerna Select ha evidenziato:

- un miglioramento della media dei valori glicemici rilevati;
- una riduzione statisticamente significativa dell'emoglobina glicata dopo sei mesi (8,9 vs. 7,4 %  $p < 0,001$ ).
- tendenza alla riduzione, anche se non significativa, dei valori di colesterolo totale;
- riduzione, statisticamente significativa, del fabbisogno medio insulinico ( $p < 0,004$ );
- minimizzazione della "variabilità glicemica".

## CONCLUSIONI

I dati preliminari dimostrano il miglioramento dei parametri glico-metabolici nei pazienti in NE con Glucerna Select. Tale miscela presenta tutte le caratteristiche per migliorare il controllo glico-metabolico e migliorare l'efficacia della terapia insulinica. I dati esposti evidenziano una minima variabilità glicemica nei pazienti in trattamento nutrizionale con tale miscela. È noto come uno degli obiettivi dell'attuale terapia del diabete è quella di prevenire l'eccessiva variabilità dei livelli plasmatici del glucosio che sono la causa dell'attivazione dello stress ossidativo. Sono richiesti studi prospettici randomizzati a lungo termine per confermare questi risultati.