

## P76. Il diario interattivo del diabete nella gestione di una giovane donna diabetica in gravidanza

M. Galetta, G. Vespasiani, L. Clementi, I. Meloncelli, M. Santangelo

UO Diabetologia, Malattie del Ricambio, Ospedale Civile "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto (AP)

Sistemi di telemedicina vengono utilizzati per facilitare il contatto tra diabetologo e persona con il diabete. Il diario interattivo del diabete è un software inserito nel telefono cellulare che supporta il diabetico nell'applicazione pratica del counting dei carboidrati per l'autogestione della terapia insulinica. Il software è fornito di algoritmi per l'aggiustamento immediato dell'insulina rapida e lenta in base a diverse variabili (carboidrati del pasto, glicemia, attività fisica, eventi intercorrenti) e di un sistema di trasmissione dei dati direttamente dal cellulare al pc del medico. Il medico, a sua volta, controlla gli algoritmi di calcolo, può modificarli e rinviarli al software sul cellulare del paziente. Alcuni studi hanno mostrato l'applicabilità, la sicurezza di tale sistema di telemedicina e la sua accettabilità da parte dei pazienti; uno studio ha anche mostrato il miglioramento glicometabolico e della qualità di vita dei diabetici che lo utilizzavano rispetto a gruppi di controllo gestiti solo con visite ambulatoriali. Alcuni studi hanno indicato vantaggi della telemedicina anche nella gestione del diabete in gravidanza. La gravidanza rappresenta un momento molto delicato e impegnativo nella cura del diabete. Possono essere necessari contatti molto frequenti tra diabetologo e paziente; è richiesto un aggiustamento in tempi molto ravvicinati della terapia insulinica con un fabbisogno insulinico che cresce velocemente in un tempo relativamente breve.

Illustriamo il caso di una giovane donna diabetica tipo 1 (esordio a 28 anni; anti GAD 65+) alla sua prima gravidanza. Utilizzava il diario interattivo già prima di iniziare la gravidanza; seguiva una terapia insulinica multiniettiva e non è passata al microinfusore in previsione della gravidanza. Il compenso glicometabolico fino al momento del concepimento era stato molto buono; nel trimestre pregravidico risultavano: HbA<sub>1c</sub> di 5,4% (vn 6,5%); glicemia media al risveglio di 109 mg/dl (DS 14 mg/dl); glicemia media complessiva di 107 mg/dl (DS 22 mg/dl); nessuna ipoglicemia; peso pregravidico nella norma (kg 58,5, BMI 22); un basso fabbisogno insulinico con insulina media giornaliera totale di 4-6 UI (solo rapida); un rapporto insulina/carboidrati di 1/37 (es. a pranzo 2,5 UI in media); un fattore di correzione di 90.

La paziente vive in un'altra regione a circa 100 km dal centro di diabetologia; nel primo trimestre di gravidanza una minaccia d'aborto l'ha costretta a letto per diverse settimane ma anche quando ha potuto lasciare il letto ha dovuto limitare all'indispensabile gli spostamenti in macchina. Si è potuta recare al Centro di Diabetologia solo tre volte, due nel primo trimestre e una volta alla 28ª settimana. Grazie all'uso abituale del diario interattivo ha potuto mantenere con il Centro di Diabetologia una comunicazione frequente e regolare

e le è stato garantito uno stretto monitoraggio dell'autocontrollo. Il sistema ha consentito in particolare tempestive variazioni dell'insulina in risposta ad un forte aumento del fabbisogno insulinico specie nell'ultimo trimestre di gravidanza. Nell'ultimo trimestre il rapporto insulina/carboidrati è passato a 1/4 (es. a pranzo in media 24 UI) con un fattore di correzione di 70 e insulina lenta di 26 UI (introdotta al termine del primo trimestre, inizialmente 4 UI). La paziente inviava dati in media 1-2 volte la settimana. Non sarebbero state possibili visite ambulatoriali tradizionali con tale elevata frequenza ma anche sistemi a bassa tecnologia, quali telefonate o invio delle glicemie tramite fax, non avrebbero potuto ottenere una risposta precisa, accurata e soprattutto immediata, in tempo reale, come è stato possibile con il diario interattivo. Il compenso glicometabolico si è mantenuto ottimo nel corso di tutta la gravidanza con  $HbA_{1c} < 6\%$  (5,4% al termine), glicemia media a digiuno e prima dei pasti  $\leq 90$  mg/dl con DS di 23 mg/dl; glicemia media complessiva di 104 mg/dl con DS di 26 mg/dl; in tutto il periodo 5 lievi ipoglicemie. Peso a termine della gravidanza: 68 kg. La gravidanza ha avuto decorso normale; normale crescita fetale fino al parto a 38 settimane (secondo il protocollo seguito dal ginecologo curante) con parto cesareo. Peso del neonato: 3,080 kg.

Come già evidenziato in altre esperienze riportate in letteratura, la telemedicina assicura nel diabete in gravidanza un contatto frequente con il diabetologo anche quando varie situazioni limitano le visite dirette in ambulatorio; i sistemi di calcolo automatici propri del diario interattivo possono permettere al diabetologo immediati aggiustamenti della terapia insulinica, nel momento preciso in cui servono.

### Bibliografia

- Di Biase N, Napoli PA, Sabbatini A, Borrello E, Buongiorno AM, Fallucca F. *Telemedicine in the treatment of diabetic pregnancy*. Annali dell'Istituto superiore di sanità 1997;33:347-51.
- Frost D, W. Beischer W. *Telemedicine in the management of pregnancy in type 1 diabetic women*. Diabetes Care 2000;23:863-4.
- Farmer A, Gibson OJ, Tarssenko L, Neil A. *A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes*. Diabet Med 2005;22:1372-8.
- Vespasiani G, Rossi MCE, Nicolucci A, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Marelli G, et al. *Interactive diary for diabetes: a useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes*. In: Atti del 42° Meeting Annuale EASD, 2006.
- Ladyżyński P, Wójcicki JM, Krzymień J, Blachowicz J, Józwicka E, Czajkowski K, et al. *Teletransmission system supporting intensive insulin treatment of out-clinic type 1 diabetic pregnant women. Technical assessment during 3 years' application*. Int J Artif Organs 2001;24:157-63.
- Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Bruttomesso D, Bartolo PD, Marelli G, et al. *Interactive diary for diabetes: a useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes*. Diabetes Technol Ther 2009;11:19-24.

# P77. La terapia con microinfusore nel diabete mellito di tipo 1: efficacia clinica e gradimento da parte dei pazienti

P. Ponzani, A. Corsi

*UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale La Colletta, Arenzano, ASL 3 Genovese*

## PREMESSA

La terapia insulinica infusione sottocutanea continua con microinfusore (CSII) è attualmente il modello di terapia insulinica che riproduce più fedelmente la secrezione fisiologica del pancreas.

A tutt'oggi gli studi di confronto tra CSII e terapia multiniettiva con glargine non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di uno dei due trattamenti, anche se numerosi studi randomizzati dimostrano che la CSII è più efficace nel ridurre la glicemia media, la variabilità glicemica, gli episodi di ipoglicemia e il fabbisogno insulinico<sup>1-7</sup>, oltre all'impatto positivo sulla qualità di vita<sup>4,8</sup>.

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di effettuare una revisione critica dell'attività della nostra UOC nell'assistenza ai pazienti diabetici di tipo 1 in terapia con microinfusore, attraverso un'analisi delle modalità di selezione dei pazienti, delle loro caratteristiche cliniche, dei risultati ottenuti in termini di compenso metabolico, della sicurezza di tale terapia e del gradimento da parte dei pazienti.

## CASISTICA E METODI

L'analisi retrospettiva è stata eseguita su 29 pazienti, tutti diabetici di tipo 1, che hanno avviato la terapia con microinfusore nella nostra UOC. Venti pazienti erano già seguiti nel nostro Centro e 9 sono stati inviati da altri Servizi diabetologici della Regione. Abbiamo preso in considerazione i seguenti parametri: età dei soggetti, sesso, durata di malattia, presenza di complicanze, valore di HbA<sub>1c</sub> all'avvio e dopo 3, 6, 12 e 24 mesi, indicazioni alla terapia con CSII.

17 pazienti erano di sesso femminile, 12 di sesso maschile. L'età media era 39,8 anni (range 19-58); la durata media di malattia 17 anni (range 3-36). 20 pazienti (69%) non presentavano complicanze, 7 (24,1%) avevano una retinopatia background, 2 una neuropatia periferica (6,9%). L'HbA<sub>1c</sub> media all'avvio del microinfusore era 8,7%, con un range compreso tra 6,7 e 10,6%.

L'avvio della terapia con CSII è avvenuto in un caso durante ricovero ordinario di due giorni, negli altri pazienti durante una giornata di ricovero in DH, dopo un adeguato periodo di training educativo con tre incontri in ambulatorio.

In 5 pazienti, prima dell'avvio della terapia, è stato eseguito anche un monitoraggio glicemico in continuo di tipo retrospettivo, con apparecchio CGMS Minimed della Medtronic.

Ai pazienti, nel corso delle visite ambulatoriali, dopo almeno sei mesi di trattamento, è stato chiesto di elencare i tre principali vantaggi e svantaggi della terapia con CSII nella loro esperienza individuale.

## RISULTATI

La terapia con microinfusore è stata avviata in 29 pazienti. Nella Figura 1 si evidenzia l'incremento annuo del numero degli avvisi della terapia con CSII nel periodo 2003-08.

24 pazienti sono seguiti regolarmente dal Centro, di cui 8 in collaborazione con la struttura diabetologica di appartenenza, due hanno sospeso il microinfusore al termine della gravidanza conclusasi positivamente. Si sono verificati 3 drop-out (10,3%) durante il periodo di prova per intolleranza al trattamento.

Le indicazioni principali all'avvio della terapia sono state: lo scadente compenso metabolico nonostante terapia ottimizzata con glargine e analogo rapido (44,4%), l'estrema variabilità glicemica (40,7%), la necessità di una maggiore flessibilità nello stile di vita (14,8%), la gravidanza o la sua programmazione (10,3%) e la presenza di frequenti ipoglicemie (11,1%). Le diverse motivazioni che ci hanno spinto a proporre questa terapia sono rappresentate nella Figura 2.

L'analisi dell'andamento dell'emoglobina glicata tra il periodo prima dell'avvio e in corso di terapia con pompa ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa, come si può vedere dalla Figura 3: HbA<sub>1c</sub> media all'avvio 8,7%, dopo 3 mesi 7,9%, 7,6% a 6 e 12 mesi,

Fig. 1. Attività del centro: nuovi avvisi.

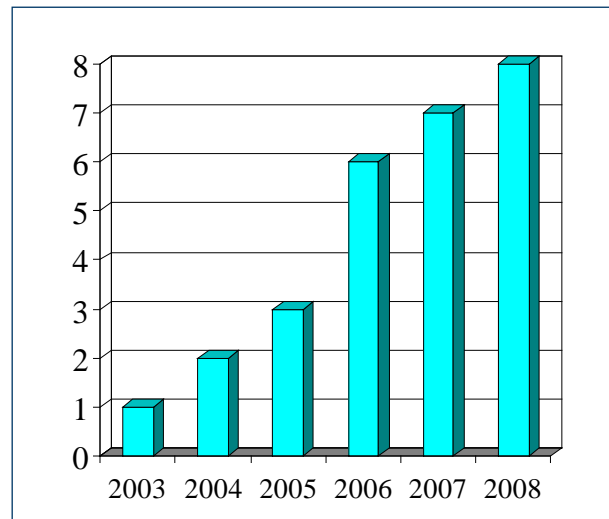


Fig. 2. Le indicazioni all'avvio della terapia con microinfusore.

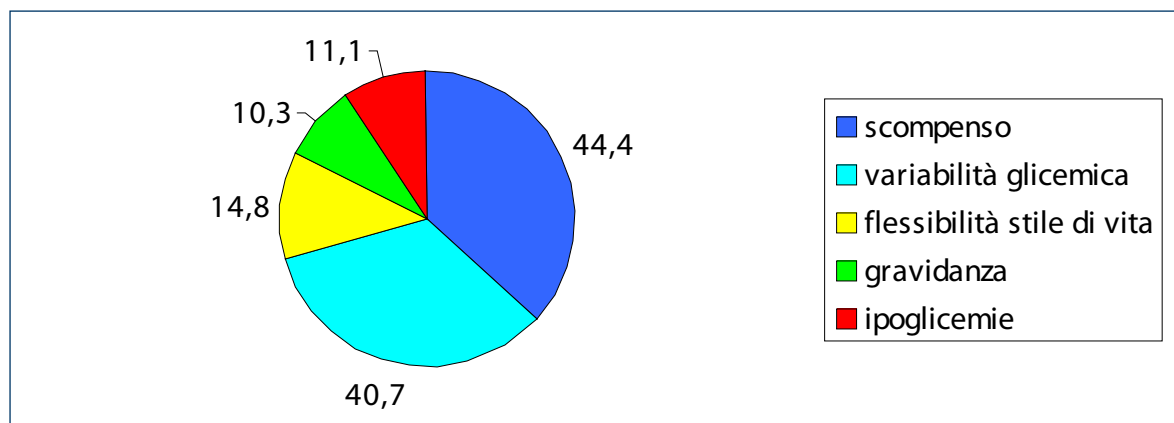
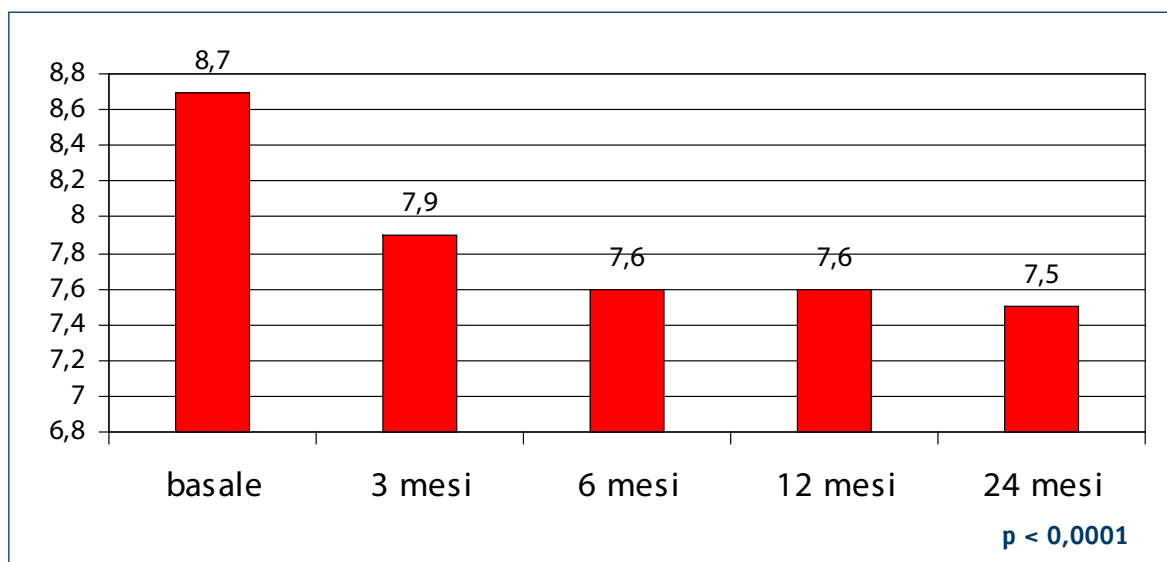


Fig. 3. HbA<sub>1c</sub> basale e dopo l'avvio.

7,5% a 24 mesi ( $p < 0,0001$ ). Nel gruppo dei pazienti con HbA<sub>1c</sub> > 9% all'avvio (8 pazienti), la riduzione della glicata ha raggiunto i 2 punti percentuali.

Durante il periodo di osservazione si è verificato un caso di chetoacidosi risolto in PS, senza necessità di ricovero, provocato da un non corretto riempimento del set d'infusione e nessun episodio ipoglicemico severo né episodi di infezione nel sito di iniezione. Non si sono verificati episodi di mal funzionamento o interruzione dell'erogazione insulinica per distacco dell'agocannula che il paziente non sia stato in grado di riconoscere e trattare adeguatamente.

I vantaggi di tale terapia riferiti dagli utilizzatori del microinfusore sono stati: una maggiore stabilità delle glicemie, una maggiore flessibilità nello stile di vita, la possibilità di correzioni più rapide delle iperglicemie, una riduzione del numero degli episodi di ipoglicemia e una maggiore capacità di avvertirli, la possibilità di adattare il tipo di bolo alla tipologia del pasto, la possibilità di adattare l'infusione insulinica basale alle esigenze individuali e, soprattutto, un miglioramento del benessere psico-fisico e della qualità di vita.

Tra gli svantaggi riferiti dai portatori della pompa, accanto alle prevedibili difficoltà di adattamento iniziale, vi sono la "dipendenza" dallo strumento, la diffidenza e la curiosità delle persone intorno a loro, la complessità di gestione dei difetti di funzionamento e il rischio di concedersi una eccessiva libertà nella dieta, con ripercussioni negative sulle glicemie e sul peso corporeo.

## DISCUSSIONE

Il numero di pazienti avviati a terapia con microinfusore nella nostra UOC è in costante aumento. Dai sei pazienti nel 2005, nell'arco di tre anni il numero è quadruplicato.

La terapia con microinfusore è risultata nella nostra esperienza significativamente vantaggiosa in termini di miglioramento del compenso, sicura e ben accettata dai pazienti che riferiscono un miglioramento del loro benessere psico-fisico e della loro qualità di vita, correlato soprattutto alla maggiore stabilità glicemica, alla riduzione del numero degli episodi ipoglicemici e alla maggiore capacità di avvertire le ipoglicemie. Anche la maggiore flessibilità

nello stile di vita e la possibilità di adattare più facilmente la secrezione di insulina al tipo di pasto o all'attività fisica svolta sono elementi molto apprezzati dal paziente che concorrono a migliorare il compenso metabolico.

La buona accettazione da parte dei pazienti è dimostrata dal fatto che al di fuori del periodo di prova la terapia è stata sospesa solo nelle due donne che avevano deciso di utilizzare la pompa esclusivamente durante la gravidanza.

Per quanto riguarda l'efficacia clinica di tale terapia rispetto alla multiniettiva precedentemente utilizzata, dopo 2 anni di trattamento, il valore medio dell'emoglobina glicata è sceso di 1,3% e nei soggetti che partivano da valori più alti di  $HbA_{1c}$ , superiori a 9%, la riduzione è stata ancora più significativa, raggiungendo due punti percentuali. Il miglioramento del compenso metabolico ottenuto in tutti i pazienti con il passaggio alla terapia con microinfusore è di particolare importanza se si valuta l'impatto positivo della riduzione della glicata sulla prevenzione delle complicanze croniche che caratterizzano la patologia diabetica, come rilevato da molti studi in letteratura, in particolare nel DCTT. Il miglioramento dell' $HbA_{1c}$  che abbiamo conseguito e la sua ricaduta positiva in termini di prevenzione delle complicanze e di riduzione del costo economico e sociale della malattia ci induce a ritenere giustificabili gli immediati costi superiori della terapia con CSII rispetto alla terapia multiniettiva.

L'utilizzo della terapia infusione sottocutanea continua con microinfusore da parte dell'équipe sanitaria comporta, accanto alla necessità di acquisire una competenza specifica di tipo tecnico-educativo-gestionale, un impegno maggiore di tempo ed energie nella fase di training, nel follow-up e nell'educazione dei pazienti. Lo sforzo organizzativo è sicuramente maggiore, in quanto sono necessari, nella nostra esperienza, i seguenti elementi: l'acquisizione di una preparazione specifica da parte dell'operatore sanitario, sia di tipo tecnico sia di tipo clinico, la necessità di garantire una reperibilità telefonica continua, la necessità di utilizzo sempre maggiore di vie di comunicazione di telemedicina alternative alla visita classica con il paziente, quali sms, mail, fax o software dedicati per poter ottimizzare la terapia senza creare eccessivi disagi al paziente.

Per una corretta valutazione dei risultati ottenuti dai pazienti e per poter utilizzare al meglio questo strumento terapeutico, accanto alle metodiche tradizionali, è importante l'utilizzo di nuove tecnologie quali il monitoraggio glicemico sottocutaneo in continuo in modalità "real time", associato alla terapia con CSII e l'utilizzo di software dedicati allo scarico dei dati provenienti dal microinfusore, dal glucometro e dal sensore sottocutaneo. Questi nuovi strumenti offrono molteplici vantaggi nella gestione della terapia ed hanno un valore educativo fondamentale, ma la loro conoscenza e utilizzazione corretta richiedono molto tempo ed impegno da parte del team curante.

In conclusione, la terapia con CSII è una terapia costosa ed impegnativa per il team sanitario e per il paziente. In mancanza di indicazioni definitive sul suo vantaggio economico a lungo termine e sulla sua efficacia clinica, è indispensabile che ogni équipe valuti i risultati del proprio operato. I nostri pazienti sono soddisfatti sotto il profilo del compenso metabolico, della sicurezza e del gradimento. Per ottenere i migliori risultati nell'utilizzo della terapia insulinica infusione sottocutanea continua sono per noi fondamentali: una accurata selezione dei pazienti, la loro motivazione, un training adeguato, un'attività educativa strutturata e continua volta a far acquisire competenze tecniche e gestionali, la reperibilità telefonica continua da parte del medico e del personale tecnico messo a disposizione dalle aziende produttrici dei microinfusori e la disponibilità dell'operatore sanitario ad utilizzare nuove opzioni di comunicazione con il paziente.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP. *Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes.* Diabetes Care 2000;23:1232-5.
- <sup>2</sup> Pickup J, Keen H. *Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:593-8.
- <sup>3</sup> Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. *Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability.* Diabetes Metab Res Rev 2006;22:232-7.
- <sup>4</sup> Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, Scaldaferri E, Lora L, Guarneri G, et al. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life.* Diabet Med 2002;19:628-34.
- <sup>5</sup> Lenhard MJ, Reeves GD. *Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy.* Arch Intern Med 2001;161:2293-300.
- <sup>6</sup> Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. *A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine.* Diabetes Care 2004;27:1554-8.
- <sup>7</sup> Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al.; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII.* Diabetes Care 2005;28:533-8.
- <sup>8</sup> EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, et al. *Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections.* Diabet Med 2008;25:213-20.



## P78. I sostituti dermici nella guarigione delle ulcere su piede diabetico

L. Ferrara, L. Perna, A. Scorsone, V. Aiello, V. Provenzano

*UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico Partinico, ASL 6 Palermo*

La guarigione di una lesione passa attraverso un processo in cui infiammazione, formazione di tessuto nuovo e angiogenesi sono tre tappe fondamentali senza le quali è impossibile che avvenga. La mancata progressione conduce alla cronicizzazione della lesione e alla disintegrazione strutturale. Tale condizione si associa alla presenza di tessuto di granulazione anomalo e alla eccessiva fibrosi con ridotta capacità contrattile della lesione stessa. La lesione ulcerativa neuropatica del diabetico ha come primum movens la perdita della sensibilità e la formazione di zone di ipercarico plantare a causa della deformità strutturale.

Fig. 1.





La concomitanza di una ridotta per fusione tissutale comporta un ritardo di guarigione per l'ischemia conseguente. Le ulcere inoltre sono predisposte all'infezione batterica per un difetto di funzione dei granulociti della chemiotassi e della fagocitosi. L'infiammazione prolungata comporta una produzione aumentata e una maggiore attività delle metallo-proteasi di matrice con accelerata degradazione dei fattori di crescita e blocco dei processi di riparazione tissutali. Le ulcere su piede diabetico rappresentano quindi una temibile complicanza del diabete mellito e il loro management è spesso difficile (guarigione non sempre ottenuta) e dispendioso in termini di tempo e risorse umane ed economiche.

Abbiamo voluto quindi verificare l'efficacia di un sostituto dermico a matrice tridimensionale di collagene ed elastina per la rigenerazione dermica (MATRIDERM). MATRIDERM è una matrice di collagene ed elastina naturale a struttura continua. Le proteine della matrice extracellulare fungono da scheletro per la ricostruzione della cute e per la modulazione del tessuto cicatriziale. La matrice funge da struttura di supporto per la crescita di cellule e vasi. Il componente elastina migliora la stabilità e l'elasticità del tessuto in via di rigenerazione. Con l'avanzare del processo di guarigione, i fibroblasti producono la propria matrice extracellulare e MATRIDERM viene riassorbito (Fig. 1). È stato dimostrato che migliora la struttura dermica della cute ricostruita, comparabile a quella della cute sana. Il collagene, la proteina principale del derma, determina le proprietà funzionali e biochimiche della cute, cioè l'elasticità e l'integrità meccanica. Le proprietà viscoelastiche di questa rete di collagene sono determinate dall'interazione tra l'elastina, i glicosaminoglicani e i proteoglicani

Fig. 2.



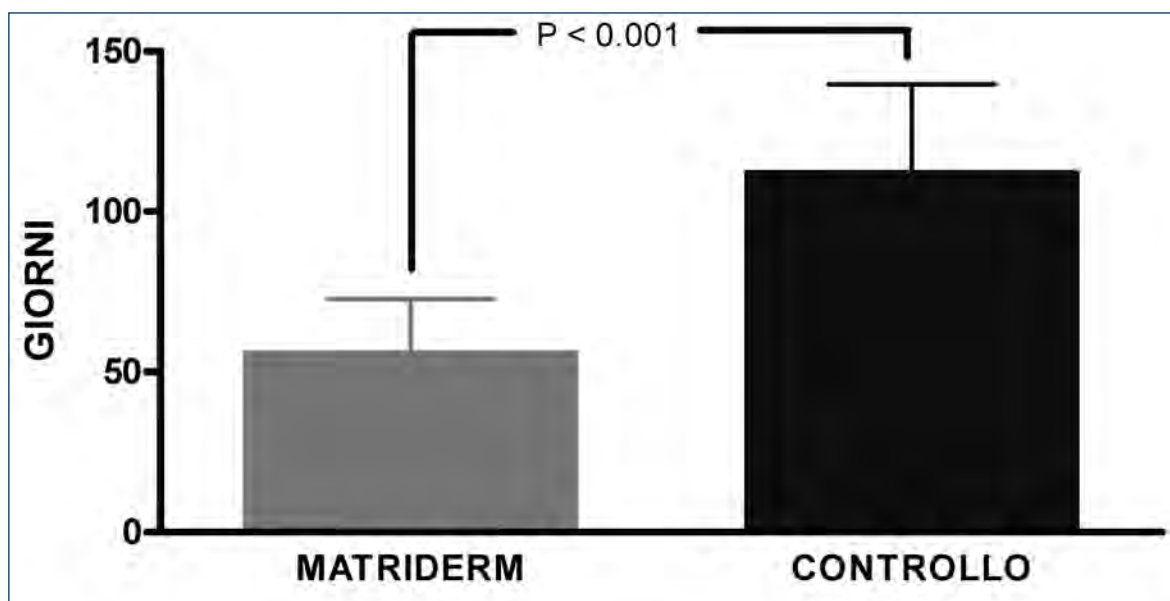
macromolecolari della matrice dermica extracellulare. Il collagene contenuto in MATRIDERM favorisce la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti autologhi, consentendo una veloce sostituzione del tessuto. Infatti MATRIDERM è prodotto mediante una speciale tecnica di liofilizzazione. I fibroblasti giocano il ruolo più importante nella rigenerazione della matrice extracellulare autologa, sintetizzando il collagene e fattori specifici che mediano la proliferazione cellulare e la migrazione di ulteriori fibroblasti e cellule endoteliali. Rigenerando la matrice extracellulare del derma, i fibroblasti contribuiscono sostanzialmente ad ancorare l'epidermide alla membrana basale, sintetizzata dai cheratociti. Durante il processo di guarigione della ferita (Fig. 2), si verifica una contrazione dell'area della ferita, mediata da miofibroblasti. In una fase successiva, questa contrazione si manifesta attraverso la formazione di tessuto cicatriziale. La flessibilità della superficie della cute ricostruita è un importante parametro della qualità della cute rigenerata. In uno studio clinico comparativo (Plast Reconstr Surg 2000) è stato osservato che le ferite trattate con MATRIDERM sono significativamente più flessibili ed elastiche. Anche la tensione massima e la contrazione della ferita si sono dimostrate significativamente migliori. La rete ridge è considerata responsabile della resistenza del legame tra derma ed epidermide. La cute rigenerata con MATRIDERM mostra una resistenza superiore alle forze di tensione rispetto a quella trattata esclusivamente con innesti cutanei.

Nel corso del 2008 sono stati studiati 40 soggetti con DM 2 con piede diabetico neuropatico e neuroischemico (in quest'ultimo caso sottoposti precedentemente a rivascolarizzazione) trattati in rapporto 1:1 con terapia con sostituti dermici (gruppo A) o tecniche di medicazione tradizionali (B). Tutti i pazienti erano affetti da ulcere cutanee stadio III Wagner e alcuni di essi sono stati sottoposti ad amputazione minore. Le caratteristiche principali dei due gruppi sono elencate in tabella. I soggetti trattati con MATRIDERM sono stati osservati a tre giorni dall'impianto dopo 6 e dopo 10 giorni. In due di loro è stato effettuato un reimpianto a distanza di 15 giorni. L'obiettivo dello studio era quello di stabilire se l'impiego del MATRIDERM era in grado di ridurre il tempo di guarigione delle ulcere nei due gruppi. L'analisi della possibile interazione di più fattori di rischio condotta mediante regressione lineare multivariata non ha evidenziato un ruolo determinante delle variabili prese in considerazione, dopo correzione per tipologia di ulcera, sul tempo di guarigione nonostante il gruppo di controllo avesse HbA<sub>1c</sub> significativamente più alta ( $p < 0,05$ ) e microalbuminuria più bassa ( $p < 0,001$ ) rispetto al gruppo B. Il tempo di guarigione delle ulcere è risultato significativamente più basso nel gruppo trattato con MATRIDERM rispetto al gruppo controllo (t test con F 2,82  $p = 0,017$ ) (Fig. 3). Questi dati preliminari mettono in evidenza

Tab. I.

Variabile	Gruppo A	Gruppo B
Età <sup>^</sup>	65,8 ± 6,37	66,16 ± 11,8
Durata DM <sup>^</sup>	18,60 ± 12,77	16,9 ± 9,8
DNI	4,4 ± 1,18	5,4 ± 2,1
ABI	0,87 ± 0,14	0,9 ± 0,26
Mic. alb. <sup>**</sup>	156,8 ± 38,3	117,5 ± 24,9
HbA <sub>1c</sub> <sup>***</sup>	8,04 ± 1,09	8,97 ± 2,33
T. guarig. <sup>*</sup> (gg)	56,6 ± 16,09	112,6 ± 27,05

<sup>\*</sup> Al termine dello studio; <sup>^</sup> Anni; <sup>\*\*</sup> Mg/24 ore; <sup>\*\*\*</sup> %.

**Fig. 3.** Tempo di guarigione.

come l'utilizzo di un sostituto dermico a matrice tridimensionale di collagene sia in grado di ridurre in maniera statisticamente significativa il tempo di guarigione (giorni di Day-Hospital, di degenza e di accesso in ambulatorio) con riduzione dei costi non diretti associati al management dell'ulcera su piede diabetico.

# **P79. La terapia insulinica sottocutanea continua (CSII) in Liguria: risultati di una indagine conoscitiva nelle strutture diabetologiche dell'adulto**

P. Ponzani, A. Aglialoro<sup>1</sup>, G. Viviani<sup>2</sup>, L. Briatore<sup>3</sup>, R. Sturaro<sup>4</sup>, R. Basso<sup>5</sup>,  
G. Careddu<sup>6</sup>, G. Ghisoni<sup>7</sup>, L. Corsi<sup>8</sup>, A. Cattaneo<sup>1</sup>, A. Corsi

*Ospedale La Colletta, Arenzano, <sup>1</sup> Ospedale Villa Scassi Sampierdarena, ASL 3 Genovese; <sup>2</sup> Università di Genova, DIMI; <sup>3</sup> Università di Genova, DISEM; <sup>4</sup> Ospedale di Sanremo, ASL 1 Imperiese; <sup>5</sup> ASL 2 Savonese; <sup>6</sup> Ospedale di Recco, <sup>7</sup> Ospedale di Nervi, ASL 3 Genovese; <sup>8</sup> Ospedale di Chiavari, ASL 4 Chiavarese*

## **PREMESSE**

Dalla seconda indagine nazionale sulla terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore (CSII) effettuata nel 2005 <sup>1</sup>, emergeva che in Liguria il numero di pazienti trattati con tale terapia era 1,5 per 100.000 abitanti, mentre il range nelle altre regioni italiane variava da zero a 8,3 (esclusa la Sardegna, che per la speciale prevalenza del diabete mellito di tipo 1, arrivava a 17,4). Il numero assoluto di pazienti trattati, anche per la minore numerosità della popolazione, poneva la Liguria al penultimo posto della graduatoria tra le regioni che usavano la CSII. Verosimilmente poi, la maggior parte dei pazienti liguri era rappresentato dai bambini e dagli adolescenti seguiti dalla struttura pediatrica regionale. In questi ultimi anni, grazie alle buone evidenze di efficacia, sicurezza e tollerabilità dimostrate da vari studi <sup>2-5</sup> e grazie ai progressi tecnologici e all'assistenza offerta dall'industria, si è verificata anche in Liguria una progressiva diffusione dell'uso del microinfusore.

## **SCOPO DEL LAVORO**

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di attuare un censimento relativo all'uso dei microinfusori nelle Diabetologie liguri dell'età adulta per valutare lo stato attuale della terapia CSII in Liguria per quanto riguarda la diffusione della metodica, le caratteristiche dei pazienti, le indicazioni e i risultati clinici ottenuti.

## **MATERIALI E METODI**

Mediante la distribuzione di un questionario a tutti i Centri diabetologici ospedalieri e territoriali della Regione <sup>6</sup>, sono stati raccolti i dati relativi al numero di pazienti in terapia con CSII e alle loro caratteristiche: età, presenza di complicanze croniche, durata media di malattia, compenso metabolico all'avvio e durante un follow-up di due anni. Sono state

**Tab. I.** Centri che utilizzano il microinfusore e n. pazienti.

ASL 1 Imperiese – Ospedale di Sanremo	Dott. Sturaro – Dott. Raffa	10 pz
ASL 2 Savonese	Dott. Basso	4 pz
ASL 3 Genovese – Ospedale La Colletta – Arenzano	Dott. Corsi – Dott.ssa Ponzani	24 pz
ASL 3 Genovese – Ospedale Villa Scassi – Genova	Dott.ssa Cattaneo – Dott. Aglialoro – Dott. ssa Guido	24 pz
DIMI – Università di Genova	Prof. Viviani	9 pz
DISEM – Università di Genova	Prof. Cordera – Dott.ssa Briatore	5 pz
ASL 3 Genovese – Ospedale di Nervi	Dott. Ghisoni	2 pz
ASL 3 Genovese – Ospedale di Recco	Dott. Careddu	3 pz
ASL 4 Chiavarese – Ospedale di Chiavari	Dott.ssa Corsi	3 pz

inoltre valutate, per ogni paziente, le motivazioni che avevano spinto il diabetologo a proporre l'utilizzo del microinfusore.

## RISULTATI

Tutti i 19 Servizi di Diabetologia dell'adulto esistenti in Liguria hanno risposto al questionario. Di questi, nove risultano applicare la terapia con microinfusore (47 %) (Tab. I). Per quanto riguarda il numero di pazienti seguiti, 4 Centri (44,4%) seguono meno di 5 pazienti, 3 (33,3%) ne seguono da 5 a 10 e 2 (22,2%) seguono più di 20 pazienti.

Nel 2004 solo 10 pazienti erano in terapia con CSII in Liguria, il numero è salito a 38 nel 2006 e in questi ultimi due anni si è verificato un ulteriore incremento con un tasso di crescita medio del 49 % annuo.

Il numero totale di persone che praticano terapia infusione con pompa è 84, sono tutti affetti da diabete di tipo 1. L'età media è di 34,5 anni (range 19-61), la durata media di malattia è di 19,7 anni (range 3-48). Il 48% dei pazienti non presenta complicanze croniche, il 45% presenta retinopatia, il 21,3% neuropatia periferica sensitivo-motoria, il 10,7% nefropatia diabetica incipiente o conclamata.

L'indicazione più comune all'uso del microinfusore è risultata l'elevata variabilità glicemica

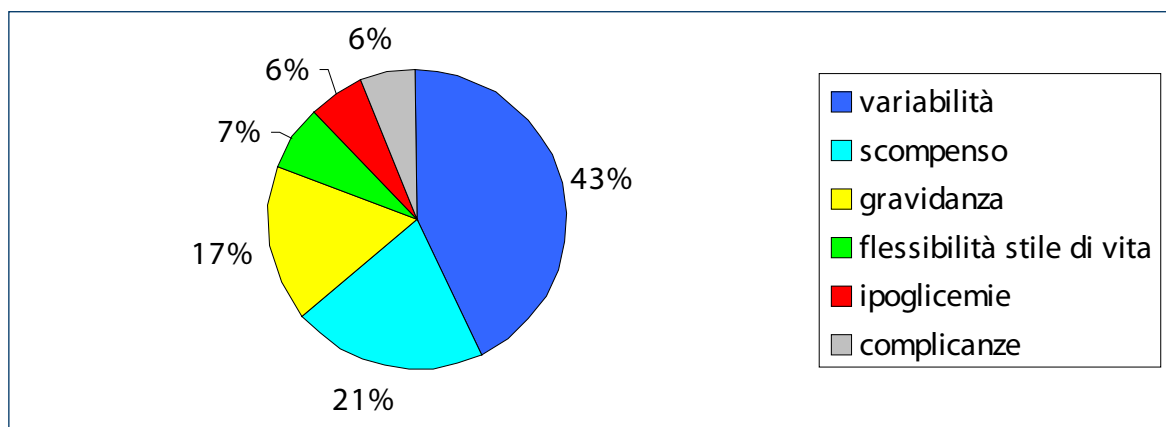
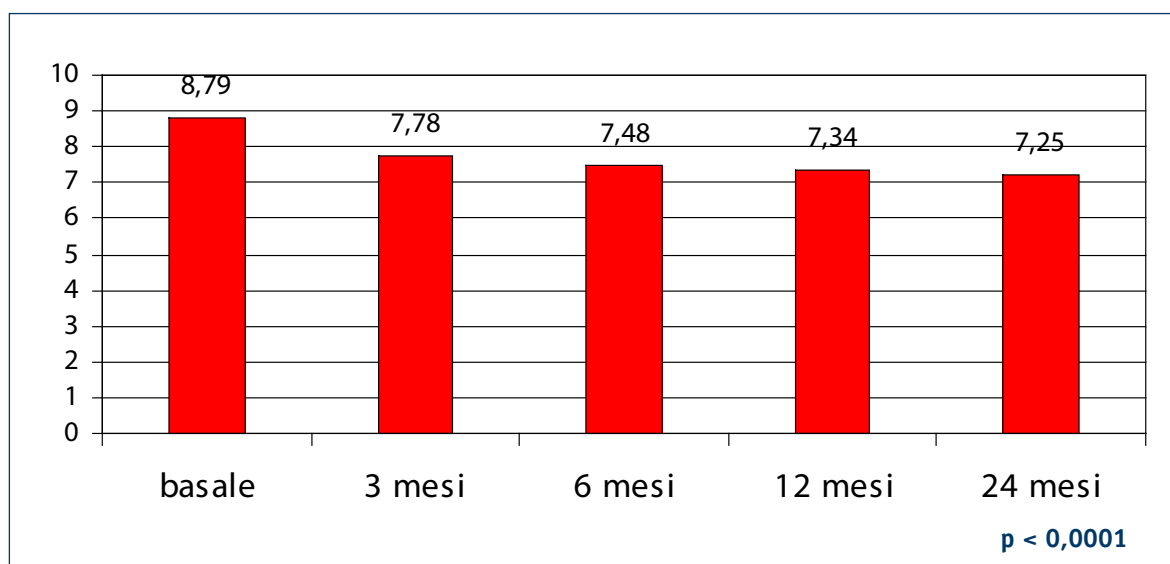
**Fig. 1.** Le indicazioni all'avvio della terapia con microinfusore.


Fig. 2. HbA<sub>1c</sub> basale e dopo l'avvio.



(48,6%), seguita dallo scompenso metabolico (23,6%), dalla gravidanza o dalla sua programmazione (19,4%), dal desiderio di una maggiore flessibilità dello stile di vita (8,3%) e infine dalla presenza di ipoglicemie (6,9%) e delle complicanze croniche (6,9%). Le diverse motivazioni che hanno spinto i diabetologi a proporre la terapia con CSII sono rappresentate nella Figura 1. Per quanto riguarda il compenso glicemico, i dati dimostrano una riduzione significativa dell'emoglobina glicata già a 3 mesi (HbA<sub>1c</sub> 7,78 vs. 8,79%) e il trend è in continuo miglioramento anche nel follow-up successivo (6 mesi 7,48%, 12 mesi 7,34%, 24 mesi 7,25%;  $p < 0,0001$ , Fig. 2).

## CONCLUSIONI

Tutti i servizi diabetologici per adulti della regione hanno risposto al questionario, rendendo così i risultati realmente espressivi della situazione assistenziale con la metodica CSII in Liguria.

I dati del censimento documentano un significativo incremento negli ultimi anni del numero di pazienti adulti in terapia con microinfusore nella nostra regione; in particolare, dai 10 pazienti presenti nel 2004, il numero è quadruplicato nel 2006 e ulteriormente raddoppiato negli ultimi due anni.

La terapia con CSII è utilizzata in nove centri che rappresentano il 47% delle strutture diabetologiche per adulti esistenti nella regione. La percentuale è certamente elevata se si confronta con l'analoga percentuale rilevata nel secondo censimento nazionale <sup>1</sup> che risulta del 28% e con la percentuale ligure dell'anno 2004, in cui solo 4 centri utilizzavano la terapia con microinfusore (21%). A nostro avviso quest'aumento sia del numero dei centri che ricorrono a questa scelta terapeutica sia del numero di soggetti trattati dimostra un diffuso interesse e una crescente confidenza dei diabetologi verso la metodica. Riteniamo che in questo sia decisiva l'evoluzione tecnologica degli strumenti che si dimostrano sempre più affidabili e dotati di accorgimenti di sicurezza. Anche l'assistenza tecnica continua offerta dalle aziende produttrici può aver concorso a superare la diffidenza che verosimilmente era diffusa negli anni passati.

Il numero di pazienti seguito da ciascun centro è assai variabile, con solo due servizi che seguono più di 20 pazienti e quattro servizi (44%) che ne seguono meno di 5. Al fine di acquisire e conservare un'efficace padronanza della metodica è auspicabile che il numero di pazienti seguito da ogni centro non sia troppo basso. Va comunque considerato che in alcuni casi questa terapia è entrata nell'uso solo da pochi mesi ed è ipotizzabile che il numero dei pazienti per centro in futuro sia destinato a crescere. Nella già citata indagine nazionale<sup>1</sup> le strutture con meno di 5 pazienti in trattamento con CSII erano il 24%.

I dati riguardanti l'età, la presenza di complicanze e la durata di malattia, sembrano disegnare il paziente che viene avviato alla terapia insulinica sottocutanea continua come piuttosto giovane, senza complicanze invalidanti, con una malattia che dura da quasi venti anni. L'età media di 34,5 anni è leggermente più bassa rispetto a quella rilevata nella seconda indagine nazionale<sup>1</sup>, dove risultava di 39 anni.

Il compenso glicemico appare scadente all'avvio del microinfusore, con una HbA<sub>1c</sub> media di 8,79%. L'effetto del trattamento sull'HbA<sub>1c</sub> è tuttavia molto buono, conseguendo già dopo tre mesi l'abbassamento di un punto e conservando un andamento in costante miglioramento, con un ulteriore calo di mezzo punto a 24 mesi. Tali risultati vanno valutati assai positivamente in considerazione della dimostrata riduzione del rischio di complicanze conseguita nei grandi trials di intervento con il calo dell'emoglobina glicata<sup>7</sup>. Il miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> che abbiamo conseguito e la sua ricaduta positiva in termini di prevenzione delle complicanze e di riduzione del costo economico e sociale della malattia ci induce a ritenere giustificabili gli immediati costi superiori della terapia con CSII rispetto alla terapia multi-iniettiva.

Le indicazioni primarie che hanno portato i pazienti ad avviare la terapia con microinfusore sono state, in ordine di frequenza, l'elevata variabilità glicemica, lo scompenso metabolico persistente, la gravidanza o la sua programmazione, il desiderio di una maggiore flessibilità dello stile di vita e infine la presenza di ipoglicemie o di complicanze croniche. Ci sembra interessante notare come la prima indicazione in assoluto non sia lo scompenso metabolico di per sé, come ci si potrebbe facilmente aspettare in base ai risultati dell'indagine nazionale<sup>1</sup> ma, invece, più specificatamente l'eccessiva variabilità glicemica, in quasi la metà dei soggetti avviati a terapia con pompa. La variabilità glicemica eccessiva, oltre a costituire un motivo di pesante peggioramento della qualità di vita dei pazienti, si va dimostrando un fattore prognostico e patogenetico molto importante per lo sviluppo delle complicanze diabetiche<sup>8,9</sup>. La correzione delle eccessive oscillazioni glicemiche rappresenta un obiettivo terapeutico primario per il miglioramento della qualità di vita del paziente e, verosimilmente, per il miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> e per la riduzione del rischio di complicanze. La scelta della terapia con microinfusore per il raggiungimento di questo target terapeutico dimostra ancora che i nostri diabetologi si affidano con fiducia a questo strumento per ottenere risultati non conseguiti con la terapia multi-iniettiva tradizionale.

### Bibliografia

- 1 Bruttomesso D, Filippi A, Costa S, Crazzolara D, Dal Pos M, Girelli A, et al. *La terapia insulinica sottocutanea continua (CSII) in Italia. Seconda indagine nazionale*. G It Diabetol Metab 2006;26:110-6.
- 2 Pickup J, Keen H. *Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:593-8.
- 3 Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, Scadaferri E, Lora L, Guarneri G, et al. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life*. Diabet Med 2002;19:628-34.
- 4 Doyle EA, Weinzierl SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. *A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine*. Diabetes Care 2004;27:1554-8.



- <sup>5</sup> Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al.; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII*. Diabetes Care 2005;28:533-8.
- <sup>6</sup> Ruffino C; per il Consiglio AMD Liguria. *Indagine conoscitiva sulle strutture Diabetologiche in Liguria*. Convegno Congiunto SID-AMD Liguria, Genova 12 aprile 2008 (comunicazione personale).
- <sup>7</sup> The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- <sup>8</sup> DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non cardiovascular diseases?* Diabetes Care 2003;26:688-26.
- <sup>9</sup> Ceriello A. *Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings*. Diab Vasc Dis Res 2008;5:260-8.

# P80. Terapia educativa sul counting dei carboidrati e sul calcolatore di bolo in pazienti con diabete tipo 1 trattati con microinfusore

G.E. Fanara, A. Di Flaviani, L. Morviducci, M.R. Nardone, C. Tubili

UO Diabetologia con Day Hospital, Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini", Roma

Nel diabete di tipo 1 un buon compenso metabolico impedisce l'insorgenza delle complicanze croniche e ne rallenta la progressione, riducendo pertanto i costi sanitari e sociali. Questo obiettivo si può conseguire attraverso misure dietetiche, attività fisica e terapia insulinica. I microinfusori (CSII) consentono di avvicinarsi al fisiologico modello di rilascio di insulina da parte del pancreas; è necessario però conoscere tutte le opzioni offerte dagli apparecchi, fra le quali il calcolatore di bolo insulinico prandiale, che permette di variare la dose in rapporto alla quantità e al tipo di carboidrati assunti e di ottimizzare di conseguenza i livelli glicemici postprandiali.

## SCOPO

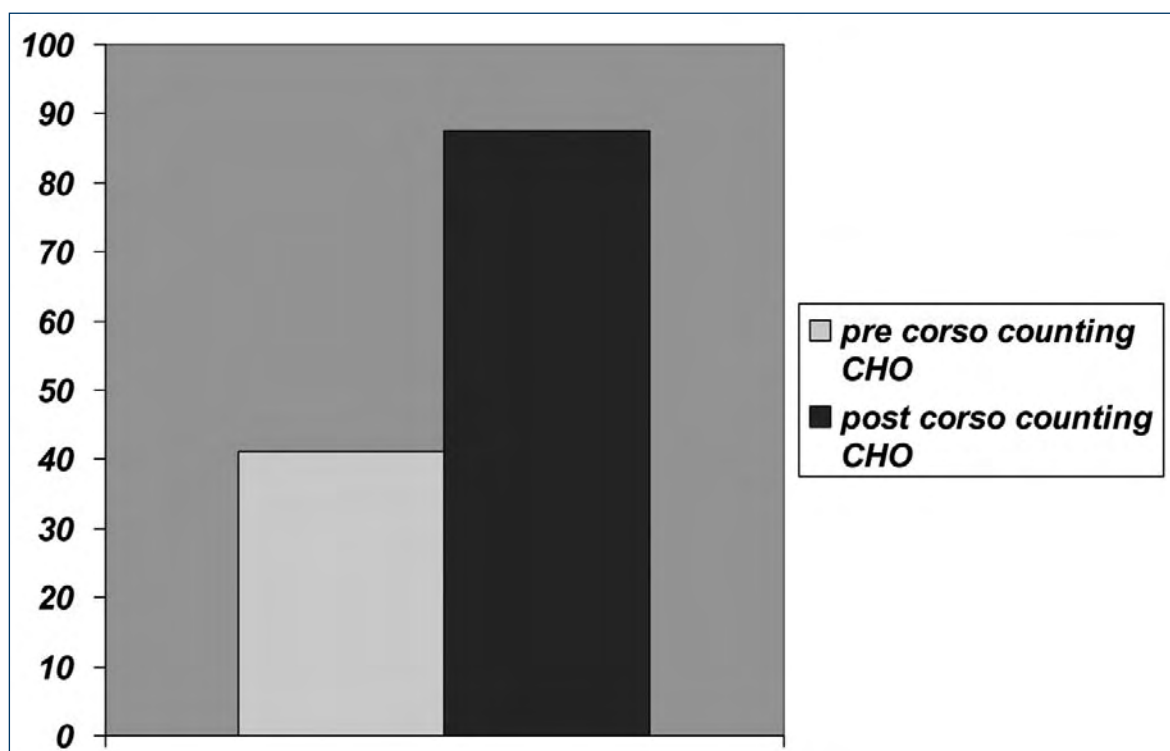
Verificare l'efficacia di un programma educativo strutturato rivolto a pazienti trattati con microinfusore per migliorare le loro conoscenze sul contenuto in grammi di carboidrati degli alimenti, per conoscere come varia il rapporto individuale insulina/carboidrati durante le 24 ore e per ottimizzare l'uso del calcolatore di bolo del microinfusore, al fine di migliorare il profilo glicemico, specie nelle fasi postprandiali, e di ridurre pertanto la variabilità glicemica e la glicemia media.



## PAZIENTI E METODI

8 pazienti affetti a diabete di tipo 1 in CSII (Medtronic Paradigm) da più di 2 anni (età  $52 \pm 8$ ; durata di malattia  $21 \pm 11$ ; durata CSII  $5,5 \pm 2,0$ ) hanno preso parte ad un corso di terapia educativa di gruppo sul "counting dei

Fig. 1. Punteggio schede di valutazione.



carboidrati" articolato in 3 lezioni su: nozioni sulla composizione degli alimenti, con particolare riguardo al contenuto in CHO; informazioni sull'utilizzo del calcolatore di bolo; esercitazione pratica finale. È stata valutata l'HbA<sub>1c</sub> prima del corso (T0) a 2 mesi (T1) e a 6 mesi (T2) dalla fine del corso. Le conoscenze acquisite sono state valutate mediante schede di valutazione iniziali e finali dove è stato attribuito un punteggio di 0,5 ad ogni risposta esatta. È stato inoltre somministrato un questionario sulla valutazione complessiva del corso.

Tab. I.

Caratteristiche	Pazienti (n. tot. = 8)
Età, media (DS)	52(8)
Durata diabete, media (DS)	21 (1)
Durata CSII, media (DS)	5,5 (2)

## RISULTATI

È stata riscontrata una significativa riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> sia a T1 ( $8,125 \pm 1,25$  vs.  $7,55 \pm 1,16$ ;  $p < 0,01$ ); che a T2 ( $7,225 \pm 1,18$ ;  $p < 0,01$ ). Dalle schede di valutazione si è passati da un 41% di risposte esatte iniziale ad un 87,5% al termine del corso. Il livello di soddisfazione è stato buono.

Tab. II.

Tempo	T0 basale, media (DS)	T1 2 mesi, media (DS)	T2 6 mesi, media (DS)
HbA <sub>1c</sub>	8,12 (1,25)	7,55 (1,16)	7,22 (1,18)
p		p 0,01	p 0,01

## CONCLUSIONI

I pazienti, applicando le conoscenze acquisite durante il corso, hanno modificato con successo la gestione dei boli insulinici, ottimizzato l'uso del calcolatore di boli e quindi ottenendo un netto miglioramento a breve termine del compenso metabolico. La tendenza alla stabilizzazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dopo 6 mesi sopra il target raccomandato suggerisce l'opportunità di periodici "retraining" ogni 6-12 mesi.

XVII  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
RIMINI 2009

POSTER

---

*Screening e prevenzione  
del diabete di tipo 2*

AMD



# P81. Lo zucchero d'uva: un dolcificante naturale per diabetici?

M. Vicini, R. Ciani, D. Nucci, F. Melis, F. D'Ingianna, A. Prosperini,  
M. De Angelis

*Dipartimento Medicina Interna, Sezione Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia*

I cambiamenti culturali, e la crescita economica che ha comportato un peggioramento e delle scelte alimentari, hanno avuto come conseguenza un aumento delle patologie correlate alla nutrizione quali l'obesità. La risposta industriale e commerciale a questo fenomeno è stata la ricerca e l'offerta di prodotti di alta qualità sensoriale ed economici e allo stesso tempo l'introduzione sul mercato di alimenti o ingredienti che con queste caratteristiche fossero idonei alle esigenze nutrizionali di questa fascia di popolazione. La crescita drammatica dell'incidenza e prevalenza della malattia diabetica ha fatto nascere l'esigenza di prodotti dolcificanti in grado di soddisfare il desiderio di "dolcezza" senza causare eccessive alterazioni nella risposta glicemica, e con un basso apporto energetico. I dolcificanti (o edulcoranti) sono additivi ad uso alimentare di sintesi o naturali utilizzati allo scopo di dare sapore dolce, in sostituzione al saccarosio. Sono definiti: "sostanze utilizzate per conferire un sapore dolce ai prodotti alimentari o per la loro edulcorazione estemporanea". Tra le qualità di un dolcificante c'è il potere edulcorante che è il "rapporto tra la concentrazione di una soluzione di saccarosio e quello di un dolcificante che ha la stessa intensità di sapore". Dal punto di vista chimico i dolcificanti si suddividono in: *dolcificanti naturali*: si trovano nei frutti, nel miele e in alcuni tipi di verdure: saccarosio (o zucchero da tavola), glucosio, fruttosio, lattosio; *polialcoli o polioli*: derivano dalla trasformazione chimica dei dolcificanti naturali in composti organici alcolici: sorbitolo, mannitolo, isomalto, maltitolo, lactitolo, xilitolo; *dolcificanti intensivi o artificiali*: sono sempre dolcificanti di origine sintetica caratterizzati da un contenuto calorico pressoché nullo e da un potere edulcorante elevatissimo: acesulfame K, aspartame, ciclamato, saccarina, neosperidina DC.

## LO ZUCCHERO D'UVA

Gli zuccheri nell'uva sono rappresentati principalmente da glucosio e fruttosio, trasportati in saccarosio. Nell'uva vi sono anche arabinosio, il ramnosio e lo xilosio. Sono presenti anche zuccheri più complessi (pentosani, emicellulose, cellulose). Il rapporto glucosio-fruttosio subisce notevoli variazioni durante lo sviluppo: a maturazione essi sono in rapporto di 1 a 1, alla fine del processo, prevale leggermente il fruttosio, su una quota di zuccheri disponibili su 100 g di sostanza edibile di 17,3 mg.

## SCOPO DEL LAVORO

Abbiamo effettuato uno studio per indagare la proprietà dello zucchero d'uva dal punto di



vista metabolico attraverso la determinazione dell'indice glicemico (IG) (Wolever, 2004; Jenkins e Wolever, 1981).

## SOGGETTI

Sono stati reclutati 10 volontari sani aventi le seguenti caratteristiche: indice di massa corporea (IMC) compreso tra 20-30 kg/m<sup>2</sup>; età compresa tra 18 e 30 anni; pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg; pressione arteriosa diastolica < 90 mmHg; non uso di farmaci.

## METODI

In maniera randomizzata e in due giornate differenti sono stati somministrati ad ogni soggetto, in condizioni di riposo e a digiuno da almeno 8 ore, due carichi orali, uno con 75 g di glucosio sciolto in acqua e uno con 210 g di zucchero d'uva, contenente la stessa quantità di carboidrati disponibili. Prima della somministrazione dei carichi glucidici sono stati effettuati ai soggetti a digiuno due prelievi per la determinazione della glicemia basale, uno 30 min prima e uno al momento della somministrazione. I soggetti sono stati poi sottoposti a 6 prelievi di sangue intero da vena brachiale ad intervalli prestabiliti (30 min per le due ore consecutive) in entrambe le giornate, tramite l'inserimento un ago-cannula. Per ogni dosaggio della glicemia è stata prelevata una provetta da 5 cc. La glicemia è stata analizzata successivamente con metodo enzimatico-calorimetrico (Glucose reagent, Menarini) e l'IG è stato calcolato seguendo la metodica standard (Wolever, 2004; Jenkins e Wolever, 1981).

## RISULTATI

Applicando la formula per il calcolo dell'IG (indice glicemico =  $(\text{area}_{\text{alimento}}/\text{area}_{\text{glucosio}}) \times 100$ ) abbiamo ottenuto un valore di 82 inferiore a quello del glucosio che, essendo lo standard di riferimento, è pari a 100.

## CONCLUSIONI

I risultati, anche se molto incoraggianti, non sono probabilmente sufficienti, per considerare lo zucchero d'uva un dolcificante per diabetici. Le sue potenzialità però, sono un ottimo stimolo ad effettuare ulteriori studi, mirati alla valutazione degli effetti su soggetti diabetici. Il potere calorico dello zucchero d'uva è pari a 282 kcal per 100 g. Grazie al suo potere edulcorante, superiore al saccarosio, la dolcificazione con questo zucchero ne richiede minori dosi quando usato come ingrediente, garantendo quindi un apporto calorico aggiuntivo limitato. Il gusto e il sapore fruttato conferiscono agli alimenti un aroma ed una palatabilità particolarmente piacevole, anche grazie al fruttosio che ha doti di esaltazione dei gusti. Lo zucchero d'uva si presta molto bene, ed è già utilizzato, per dolcificare marmellate, gelatine, e alimenti a base di frutta, nella preparazione di dolci e dessert, aggiunto a creme di yogurt e yogurt.

# P82. Nell'ambito della Medicina Specialistica a conduzione privata sono possibili interventi sanitari socialmente utili? Risultati preliminari di un check-up mirato in campo metabolico in un *convenience sample* scelto nella popolazione della Marca Trevigiana

E. Scaldaferri, F. Mazzanti, L. Scaldaferri\*

Centro di Medicina Polispecialistico, Villorba (TV); \* MGU, ULSS 9-TV

## SCOPO

È noto oggi che le malattie cardiovascolari (MCV) sono fra le maggiori cause di morte nell'adulto in Italia (v. *Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari, Progetto Cuore*: <http://www.cuore.iss.it>) ed è altresì nota la loro relazione con le malattie metaboliche (Mal Met) in senso lato, quali il diabete (DM), la dislipidemia (DISL), l'obesità ecc., relazione così stretta da far parlare di "Alleanza Cardio-Metabolica" (Bailey CJ. *Cardio-diabetes alliances*. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:5-6): l'importanza della prevenzione in questo campo è cruciale.

In accordo con questa premessa, alcune Istituzioni Commerciali (es. Banche) della Marca Trevigiana (MT), nell'ambito di programmi di fidelizzazione dei propri clienti/dipendenti, propongono loro, coprendone il costo, di partecipare a predeterminati *check-up (CK) sanitari* preventivi in vari campi, quali il metabolico (Met) e il cardiovascolare, l'oncologico, il dermatologico, ecc. Ogni cliente o dipendente è libero di scegliere il CK che ritenga più rispondente, per qual si voglia motivo, alle proprie esigenze, anche se in qualche caso è valso il consiglio del proprio medico (MMG).

Di seguito presentiamo i risultati dei primi CK-Met con lo scopo di valutare quali siano state le motivazioni della scelta, le conoscenze in materia dei partecipanti, la loro situazione metabolica e quanto essa sia stata presa in considerazione e in carico dalle strutture sanitarie; la possibilità di interventi correttivi preventivi.

## MATERIALI E METODI

Al CK-Met hanno partecipato, finora, 271 persone così connotate: M = 46%; F = 54% con età mediana (Med) = 45 aa; i soggetti con età fra i 33-65 aa sono racchiusi entro il 25°-90° percentile

(Perc). Altre caratteristiche. *Scolarità*: laurea 16%; scuola superiore (maturità) 30%; licenza media 36% ed elementare 10%; altri diplomi 8%. *Abitudine al fumo*: fuma il 14%, e il 20% ha smesso. *Attività (AT)*: sedentaria 26%; occasionale 32%; molta 42% (di cui 20% sportiva). Uso di *alcol*: minimo. *Lavoro*: impiegati 26%; casalinghe 9%; imprenditori 5%; altre categorie uniformemente distribuite (artigiani, commercianti, insegnanti, lavoratori in proprio). *Motivi della scelta del CK-Met*: importanza nota 27%; presenza di familiarità per Mal Met o MCV 27%; opportunità di fare esami 28%; precedenti esami alterati 14%; consiglio MMG 4%. *Esami eseguiti*: i partecipanti sono stati invitati ad un prelievo ematico per la determinazione di un profilo ematologico, renale, lipidico ed epatico. A tutti è stata consegnata una *nota* con una sintetica descrizione della *sindrome metabolica (SM)*, del *DM* e dei *fattori di rischio (FR)* per MCV; inoltre sono stati forniti di un questionario che ricalca il *Diabetes Risk Score (DRS)*, tratto dalle Linee-Guida AMD-SID 2007, e sono stati invitati a portarlo compilato alla successiva *valutazione clinica* affidata allo specialista in malattie metaboliche. Durante questa sono stati raccolti i dati anamnestici e i fondamentali parametri obiettivi, sono stati discussi e illustrati sia la nota, prima consegnata, sia il questionario, del quale è stato messo in evidenza il significato della circonferenza addominale, del BMI ecc. Tutti i dati raccolti sono stati inseriti in un database e alla fine della visita ciò ha permesso di stilare un referto circostanziato inviato in copia anche al MMG.

## RISULTATI

I risultati sono espressi come  $M \pm DS$ , quando non diversamente indicato. *Pressione arteriosa (mmHg)*: PAS =  $126 \pm 15$ ; PAD =  $80 \pm 7$ ; il 22% assume ipotensivi, ma resta con una PA ( $137 \pm 15$  e  $83 \pm 8$ ) significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) della PA non trattati ( $123 \pm 14$  e  $79 \pm 7$ ). Nondimeno fra questi ultimi il 25% ha PAS  $> 130$  e il 17% PAD  $> 85$ . *Peso (kg)*:  $74,4 \pm 16$ ; quello all'età di 18 anni era di  $62,8 \pm 11$  con un incremento medio di 11,8 kg ( $p < 0,0001$ ). *BMI*: Med 25,7 e quindi è in eccesso ponderale oltre la metà del campione (56,4%), con lieve prevalenza delle F. In particolare, in%: ha sovrappeso il 35,8, è obeso il 16,6 ed è grande obeso il 4% con netta prevalenza delle F (81%).

*Circonferenza addominale in cm (CA)*: F = 38%  $< 80$ ; 22% 80-88; 40%  $> 88$ . M = 44%  $< 94$ ; 32% 94-102; 24%  $> 102$ .

*DRS (in punti)*: Med = 8; il 40% ha da 9 p in su. Il DRS è correlato ( $p < 0,001$ ) a CA, BMI, età, e glicemia (GLIC) ( $r^2 = 0,6$  con maggior peso proprio per la CA).

*Dismetabolismo glucidico (Dism Gluc)*: nel 3,6% vi è un DM noto e già in trattamento. Però il 16% ha una GLIC che cade nel range della ridotta tolleranza a digiuno (IFG) e l'1,5% nel range del DM e gli uni e gli altri ignorano questo dato.

*Lipidi*: soggetti in terapia ipolipemizzante (statine): 9%, di cui il 50% ha valore di colesterolo totale (ColT, in mg dl)  $< 200$ , mentre il 16% ha ColT alto. Soggetti non statine-trattati: per questi, facendo riferimento alla classificazione dell'ATP III, il campione può essere diviso in tre sottogruppi:

- 1) ColT desiderabile ( $< 200$ ), 42,4%: di questi il 7,6% ha HDL basso e nel 2% è ipotizzabile una *dislipidemia mista aterogena (DISL-MA)*;
- 2) ColT borderline alto (200-239): 36,3% di cui il 6% va studiato per sospetta DISL-MA;
- 3) ColT alto ( $> 239$ ): 21,3% con 7,4% da studiare per DISL-MA sospetta. In questo gruppo il 58,4% ha LDL-Col alto (160-199) e l'11,4 molto alto ( $> 199$ ).

Infine: il 18% ha almeno un enzima epatico mosso ed è possibile, per dati da ecografia noti e per enzimi epatici alterati, che sia presente una NAFLD nell'11%.

Utilizzati metodi statistici standard con regressione multipla e T Student.

## CONCLUSIONE

Le Mal Met sono in vertiginoso aumento ed il loro associarsi sempre più spesso a costituire la SM – la quale di per sé realizza un elevatissimo rischio per MCV – giustifica la preoccupazione delle associazioni scientifiche. È del 1° aprile 2009 una netta presa di posizione della *International Diabetes Federation - Europe* (IDF Europe) che invita ad una implementazione della risoluzione ONU sul Diabete (Resolution 61/225) perché, *in Europa*, è stato riconosciuto l'esistenza di un grave deficit nella prevenzione e nel trattamento del DM, la cui prevalenza sta raggiungendo "proporzioni epidemiche" (31 milioni di affetti in Europa).

Questa necessità di attenzione viene confermata dal nostro campione. Indubbiamente esso ha i limiti del *convenience sample*, non essendo random, ma i dati riscontrati sono abbastanza concordanti con quelli del sito ufficiale del "Progetto Cuore sez. Nord Est" (PC-NE), già citato. Esso può considerarsi uno specchio di alcuni strati sociali della MT con precipue caratteristiche: l'età più rappresentata cade in un range in cui sono possibili interventi sanitari, sia essi educativi che indagini vere e proprie, con significato di diagnosi precoce. È costituito da ceti discretamente benestanti, dato il tipo di *attività lavorativa* svolta, con

**Tab. I.** Sintesi statistica dei dati principali.

	Media	SD	Mediana	Minimum	Maximum	5-95 P	10 - 90 P	25-75 P	Normal distr.
Età	45,462	14,4546	45,000	19,000	80,000	23,000-68,200	26,000-65,000	33,000-56,000	0,0603
BMI	26,240	4,7321	25,735	17,370	44,980	19,420-34,754	20,583-32,690	22,650-29,040	0,0001
Circ. addom.	90,498	12,6548	91,000	60,000	120,000	70,000-112,000	74,000-107,000	80,000-100,000	0,1643
Col_Tot_NT	208,484	39,2750	208,000	122,000	318,000	145,700-273,200	158,300-260,700	180,500-234,500	0,3279
HDL_NT	58,448	13,9547	57,000	25,000	123,000	38,900-85,000	42,000-76,000	49,000-66,500	< 0,0001
LDL_NT	128,237	32,6974	127,300	52,600	222,600	80,360-187,360	87,540-172,500	104,900-148,500	0,1949
Triglic_NT	112,488	90,6260	91,000	35,000	974,000	44,900-237,600	50,000-192,100	61,000-132,000	< 0,0001
Col Tot_TR	200,042	46,4510	197,500	135,000	306,000	142,700-297,600	147,800-262,500	157,500-227,500	0,3336
HDL_TR	54,417	15,4861	49,000	36,000	95,000	38,100-93,600	40,800-74,100	43,000-60,500	0,0046
LDL_TR	120,383	38,3522	114,900	67,600	219,000	71,240-197,720	78,020-161,420	90,600-150,800	0,1856
Triglic_TR	126,208	57,5787	119,000	58,000	319,000	60,100-254,600	61,900-189,200	87,500-142,000	0,0001
DRS	8,688	5,1083	8,000	1,000	24,000	1,000-19,000	2,000-15,000	5,000-12,000	0,0003
Glicemia	92,928	15,0437	90,000	68,000	181,000	76,000-120,700	79,800-106,000	84,000-98,000	< 0,0001

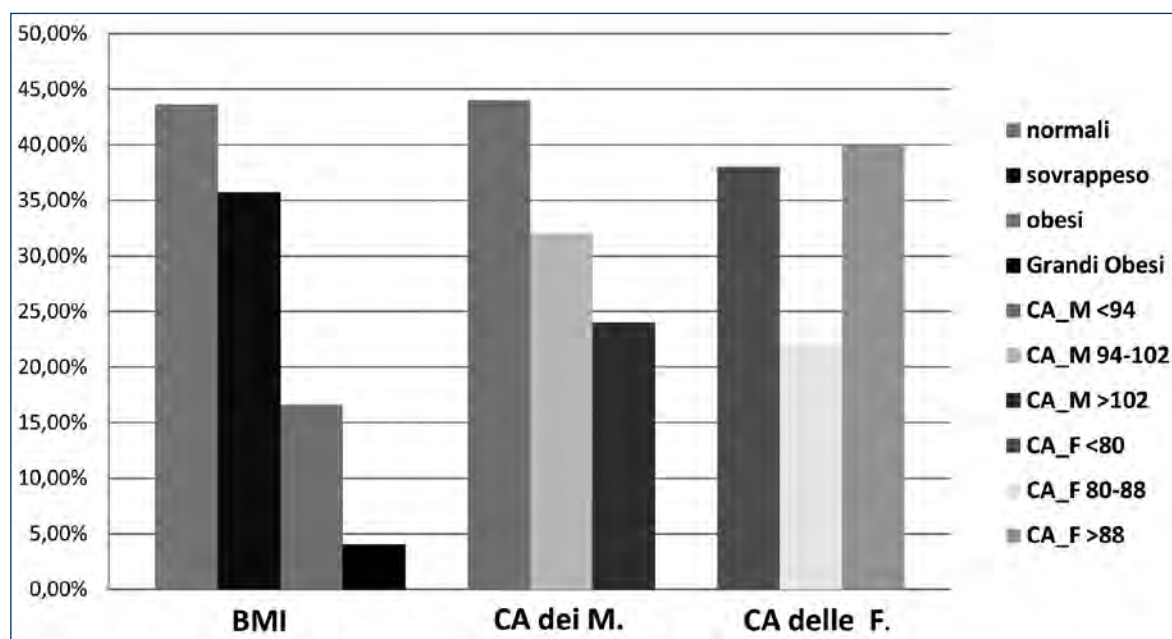
NT: valori dei soggetti non trattati con statine. TR: valori dei soggetti statine trattati.

scolarità media buona per gli standard italiani. I partecipanti sono mediamente consci che le Mal Met sono importanti, come dimostrano i *motivi* della partecipazione a questo CK, scelto volontariamente per interesse specifico, ma, se vogliamo, raramente raccomandato dal proprio MMG (solo nel 4%), dato su cui bisognerebbe riflettere. Sono inoltre attenti alle problematiche della salute, e ciò lo indica sia l'abitudine al *fumo*, poco rappresentata (14 vs. 21% indicato nel PC-NE), ed anzi un congruo numero ha smesso; sia lo scarso uso, o potremmo dire il corretto consumo, di alcol, rarissimamente riscontrato appena eccessivo; sia la frequenza con cui viene praticata AT (solo il 26% è sedentario vs. 28-34% del PG-NE). Inoltre sono persone spesso documentate (il 50% ha propria e-mail, altri una familiare). Queste considerazioni servono a delineare il tipo di rappresentatività del campione.

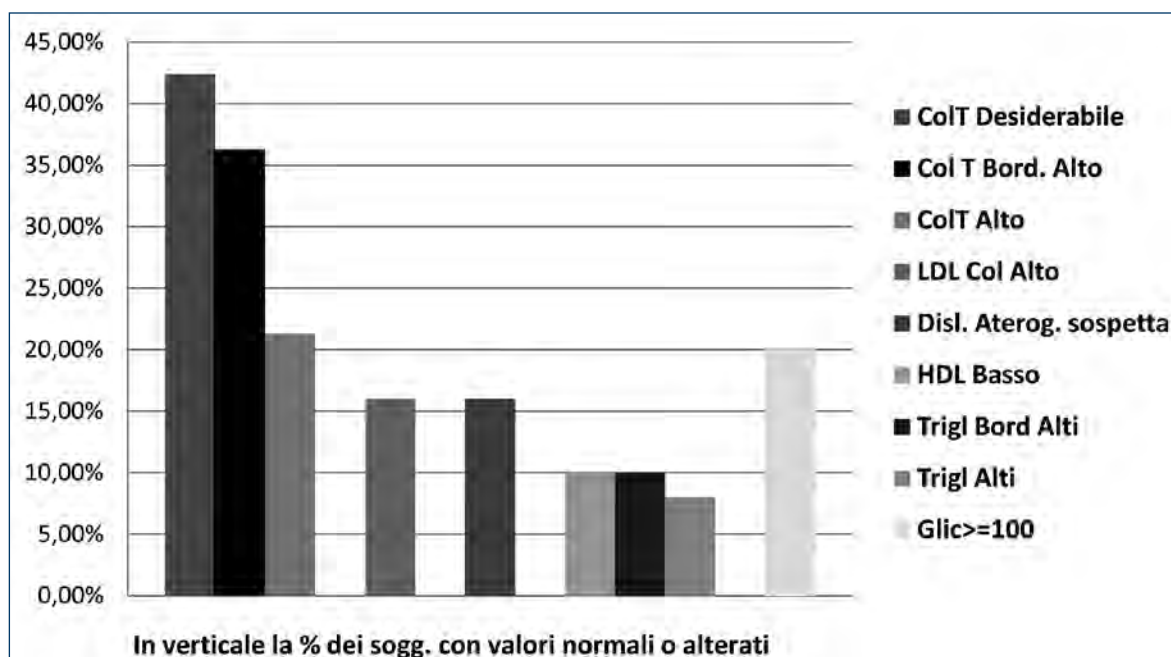
Ma quando analizziamo i dati riferibili ai FR, le cose sono poco confortanti. La PA è scarsamente controllata in chi è già trattato, ma degli altri il 25% ha una PA che va riconsiderata, perché alta. Spicca poi il fatto che molti non conoscono il valore della propria PA, in quanto tale informazione è delegata al MMG, contravvenendo così quell'elementare principio che vuole, nell'approccio ai FR, l'interessato come primo attore. E questo fatto si è ripetuto anche per gli altri parametri. Fortemente sottostimata è risultata la DISL. La sua frequenza è sovrapponibile ai dati del PG-NE, ma nessuno ha consapevolezza di quanto sia cruciale specificare il tipo di DISL da cui si è affetti ai fini di una terapia corretta. Così si spiega perché vi sia ben il 16% che potrebbe avere una pericolosa DISL-MA, ma non ha fatto alcuna indagine, o che vi siano sogg con LDL nel range "molto alto", bisognevoli di immediata terapia con statine, invece ignorati: questi dati rilevanti per significato vengono in genere licenziati con la dicitura "... un po' di colesterolo o di PA o di GLIC alti" archiviando così un pericoloso mix di FR. Il numero di persone che da questo punto di vista ha avuto bisogno di consigli è stato davvero elevato (Tab. I, Figg. 1, 2).

Lo stesso dicasi per il *Dism Gluc*. Il DRS ed i valori di GLIC hanno mostrato che la maggior parte abbisogna di indagini suppletive, ma ben pochi sono stati in precedenza sottoposti a screening per DM, come suggeriscono le Linee guida. Se consideriamo che il rischio per MCV

**Fig. 1.** CK Met in 271 soggetti: andamento BMI e circ. addominale



**Fig. 2.** CK Met: soggetti (248) non statine trattati lipidi e glicemia.



dato dal DM è documentabile già 10-15 anni prima della diagnosi del DM stesso, allorché si è verosimilmente in una situazione di pre-diabete, e che in tale fase oculati interventi preventivi potrebbero evitare un futuro infarto, quanto ci dimostra il nostro campione assume ancor più rilevanza.

Da ultimo vanno citati i casi con possibile epatopatia tipo NAFLD, misconosciuta. Generalmente ignorata è la nozione del *rischio assoluto* e che i valori dei vari parametri biologici fra loro si intersecano crescendo in pericolosità. Nel corso del colloquio i partecipanti hanno ricevuto le informazioni di cui necessitavano e nel referto conclusivo sono state indicate le indagini che lo specialista riteneva utili. Sarà interessante controllare in seguito quanti poi hanno seguito i suggerimenti.

In conclusione sempre più importante appare un approccio di popolazione volto a individuare i soggetti ad alto rischio come l'IDF e altri propongono. Lo stesso sito italiano del "Progetto Cuore" ha preziosa documentazione che potrebbe giovare a tutti. Ma la sensazione è che la medicina ufficiale sia *lontana dal sentire come altrettanto doveroso del curare una malattia in atto il prescrivere misure sanitarie*, quando indicate, *in presenza di FR e in assenza di malattia clinicamente evidente*. I cittadini, anche quando sono di livello medio alto, sembrano allinearsi inconsapevolmente a questo modo di fare. Ma i dati del nostro campione confermano quanto sia necessario cambiare questa abitudine e disporre di una mappa dei soggetti ad alto rischio per MCV, su cui intervenire precocemente.



# P83. L'esercizio fisico migliora il profilo metabolico indipendentemente dalla condizione di sovrappeso-obesità e dall'introito calorico

C. Iovine, L. Costagliola, O. Ciano, M. Del Pezzo, G. Anniballi, A. Giacco, D. Casazza\*, C. Gagliardi\*, A.A. Rivellese

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, \* Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università Federico II di Napoli*

## INTRODUZIONE

L'obesità è in continuo aumento ed è spesso associata a diabete mellito tipo 2, iperlipidemia e ipertensione arteriosa di cui rappresenta il comune denominatore.

Anche in Italia, un tempo patria della dieta mediterranea, per il raggiungimento di un alto tenore socio-economico, si sono sviluppati stili di vita sbagliati. In particolare la sedentarietà e l'iperalimentazione hanno contribuito ad aumentare in modo considerevole la prevalenza di obesità e di alterazioni metaboliche nella popolazione generale. Non è chiaro in che misura e quale di questi due aspetti gioca un ruolo preponderante nel determinare il peggioramento dello stato metabolico, in particolare in popolazioni di tipo rurale. Pertanto lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare, in una popolazione rurale non selezionata, lo stato nutrizionale, metabolico nonché il livello di attività fisica svolta.

## SOGGETTI E METODI

Hanno partecipato allo studio 449 soggetti (225 uomini/224 donne), con età maggiore di 35 anni, selezionati in modo casuale attraverso le liste elettorali di sei Comuni della provincia di Benevento. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a: misurazione della pressione arteriosa, rilievo dei parametri antropometrici, esami ematochimici. Inoltre, agli stessi, sono stati somministrati un questionario standardizzato semiquantitativo di frequenza di consumo alimentare <sup>1 2</sup> riferito all'ultimo anno per la valutazione delle abitudini alimentari e un questionario standardizzato per la valutazione dell'attività fisica <sup>3</sup>, riferita sia a quella lavorativa che a quella svolta nel tempo libero.

Per le analisi statistiche sono stati selezionati i soggetti in condizione di sovrappeso-obesità (indice di massa corporea, IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) e sono stati suddivisi sulla base del livello di attività fisica svolta in "non attivi" e "attivi". Sono stati classificati non attivi coloro che svolgevano un lavoro sedentario e meno di 1 ora a settimana di esercizio fisico nel tempo libero; e attivi i soggetti che svolgevano un lavoro sedentario e più di 1 ora a settimana di esercizio fisico nel tempo libero oppure un'attività lavorativa che richiedeva uno sforzo



**Tab. I.** Caratteristiche principali della popolazione esaminata.

	Donne (n. 224)	Uomini (n. 225)
Età (anni)	58 ± 14	60 ± 13
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 6	29 ± 4
Circonferenza vita (cm)	96 ± 13	101 ± 11
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	125 ± 18	131 ± 17
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	78 ± 9	80 ± 9
Glicemia (mg/dl)	88 ± 22	100 ± 43
Colesterolemia (mg/dl)	219 ± 40	211 ± 41
Colesterolemia-HDL (mg/dl)	68 ± 16	59 ± 13
Trigliceridemia (mg/dl)	125 ± 70	182 ± 140
Obesità (%)	38	38
Sovrappeso (%)	51	42

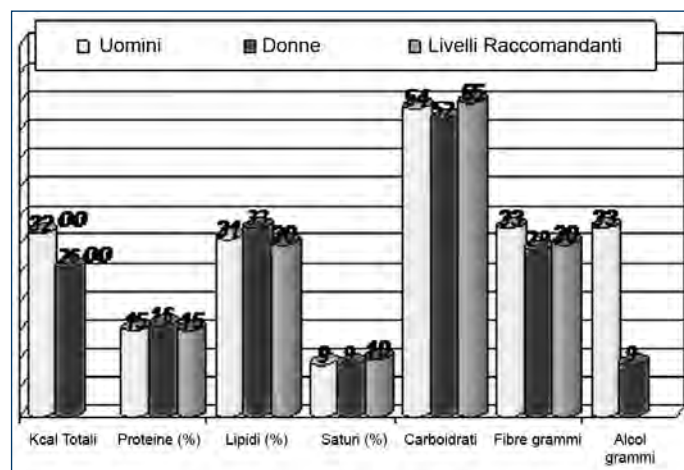
fisico intenso o pesante. Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante t-test per dati non appaiati. È stata considerata statisticamente significativa una  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

Le caratteristiche generali della popolazione esaminata sono mostrate in Tabella I. L'obesità è risultata essere presente nel 38% della popolazione esaminata e la percentuale di sovrappeso raggiunge il 51% per gli uomini ed il 42% per le donne. In particolare si tratta di un'adiposità di tipo addominale come si evidenzia dai valori della circonferenza vita ( $101 \pm 11$  cm per gli uomini,  $96 \pm 13$  per le donne).

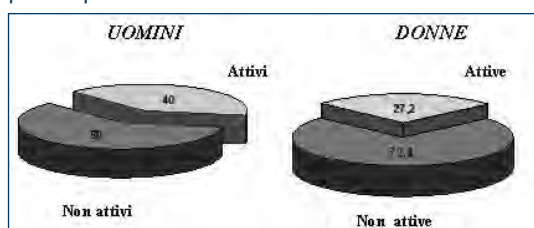
Analizzando le abitudini alimentari della popolazione, notiamo che l'apporto energetico è di circa 3200 Kcal per gli uomini e 2600 per le donne (Fig. 1). Tale consumo è sicuramente elevato in considerazione che la nostra popolazione si trova nella condizione di sovrappeso-obesità. Per quanto riguarda la composizione della dieta seguita dai soggetti esaminati, la percentuale dei diversi nutrienti, è sovrapponibile alle raccomandazioni per una sana alimentazione. Inoltre non ci sono sostanziali differenze tra uomini e donne, tranne che per l'apporto di alcol, che è di circa 33 g al giorno per gli uomini e 9 g per le donne. Tali quantità risultano sicuramente eccessive per gli uomini, nei quali le raccomandazioni suggeriscono un consumo di circa 20 g al giorno, mentre sono adeguate nelle donne. Abbiamo riscontrato che la qual-

**Fig. 1.** Abitudini alimentari: calorie totali e singoli nutrienti assunti dalla popolazione che ha partecipato allo studio (n = 449).



**Tab. II.** Soggetti con indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup> suddivisi in base al grado di attività fisica svolta.

	Attivi (n. 127)	Non attivi (n. 249)	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 4	30,7 ± 4,1	ns
Circonferenza vita (cm)	100 ± 10	102 ± 10	0,035
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	126 ± 15	131 ± 19	0,007
Glicemia (mg/dl)	89 ± 20	99 ± 40	0,009
Energia totale (Kcal)	3128 ± 862	2834 ± 888	0,02

**Fig. 2.** Attività fisica nella popolazione che ha partecipato allo studio.

ità della dieta della popolazione esaminata rispecchia le caratteristiche della dieta mediterranea, anche per il consumo quotidiano di fibre vegetali.

La condizione di eccedenza ponderale osservata è dovuta ad un aumento della quantità dei cibi in concomitanza ad una riduzione del dispendio energetico, infatti circa il 60% degli uomini e il 70% delle donne non svolge alcuna

attività fisica significativa (Fig. 2).

Selezionando i soggetti con IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (n = 376) e dividendoli in attivi (n = 127) e non attivi (n = 249) abbiamo trovato che le persone che svolgono attività fisica regolare presentano valori significativamente più bassi della circonferenza vita (100 ± 10 vs. 102 ± 10 cm, p = 0,035), della pressione arteriosa sistolica (126 ± 15 vs. 131 ± 19 mmHg, p = 0,007) e della glicemia (89 ± 20 vs. 99 ± 40 mg/dl, p = 0,009). Ciò si verifica a parità di peso (30,2 ± 4 vs. 30,7 ± 4 kg/m<sup>2</sup>, p = ns) e nonostante le persone "attive" riferiscono un apporto calorico maggiore rispetto ai non attivi (3128 ± 862 vs. 2834 ± 888 kcal, p = 0,002).

## CONCLUSIONI

Quasi la totalità della popolazione da noi studiata è in condizione di sovrappeso-obesità e la maggioranza conduce una vita sedentaria. Le persone con sovrappeso-obesità, che svolgono attività fisica, pur avendo un introito calorico maggiore, hanno un profilo metabolico più vantaggioso. Pertanto per la prevenzione delle malattie metaboliche nella popolazione generale, in aggiunta alle raccomandazioni dietetiche, è necessario implementare un esercizio fisico regolare e costante.

## Bibliografia

- 1 Trevisan M, Krogh V, Ferro-Luzzi A, Riccardi G, Freudenheim G, Sette S, Scaccini C. *Questionario alimentare per gli studi epidemiologici con coorti di grande numerosità da condurre in Italia*. Ann Ist Super Sanità 1992;28:397-402.
- 2 Carnevale E, Marletta L. *Tabelle di composizione degli alimenti*. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. EDRA 2000.
- 3 *General Practice Physical Activity Questionnaire*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2006.

## P84. Aumento della fase precoce della secrezione insulinica in soggetti con normale glicemia a digiuno e sindrome metabolica: segno precoce di disfunzione beta-cellulare?

L. Spadaro, C. Alagona, F. Palermo, S. Piro, S. Calanna, G. Parrinello, F. Purrello, A.M. Rabuazzo

*Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima*

### INTRODUZIONE

La sindrome metabolica è una patologia multifattoriale caratterizzata dall'aggregazione di alterazioni metaboliche e multipli fattori di rischio cardiovascolari, quali l'elevazione della pressione arteriosa, della glicemia, l'aumento della circonferenza vita e dei livelli di trigliceridi, la riduzione dei livelli di colesterolo-HDL. Sebbene esistano diverse definizioni di sindrome metabolica, quella proposta dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP-III) è la definizione che viene maggiormente utilizzata <sup>1</sup>. Numerosi studi hanno evidenziato che la presenza di sindrome metabolica conferisce un elevato rischio per lo sviluppo di diabete tipo 2 e un aumento del rischio cardiovascolare <sup>2,3</sup>. Inoltre, l'elevata prevalenza di steatosi epatica in questi soggetti, e il legame tra rischio cardiovascolare e steatosi epatica, ha portato ad ipotizzare che quest'ultima alterazione possa essere considerata un componente aggiuntivo della sindrome stessa <sup>4</sup>. Il fattore unificante più accettato per spiegare la fisiopatologia di questa sindrome è l'insulino-resistenza. Sebbene l'insulino-resistenza è un forte predittore di diabete tipo 2 in soggetti con sindrome metabolica, questa rappresenta solo una delle due principali anomalie che portano allo sviluppo di diabete tipo 2 nei soggetti a rischio <sup>5</sup>. L'alterazione della secrezione insulinica nella patogenesi del diabete tipo 2 è l'altra anomalia che è stata estesamente studiata, ed in particolare la cosiddetta prima fase della secrezione insulinica sembra giocare un ruolo importante nel mantenere l'omeostasi del glucosio. Sebbene l'insulino-resistenza è stata ampiamente studiata nei soggetti con sindrome metabolica, pochi studi hanno esaminato la secrezione insulinica e le sue alterazioni in questi soggetti.

### SCOPO DELLO STUDIO

In questo studio, noi ci proponiamo di valutare in soggetti con normale glicemia a digiuno e sindrome metabolica la funzione beta-cellulare studiata sia come fase precoce della secrezione insulinica che come area incrementale sotto la curva durante i 120 minuti del test da carico orale di glucosio.

## CASISTICA

Sono stati arruolati 183 soggetti con i seguenti criteri di inclusione: glicemia a digiuno  $\leq 100$  mg/dl, indice di massa corporea  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e almeno uno o più componenti della sindrome metabolica secondo i criteri dell'ATP-III. Criteri di esclusione sono stati: precedente diagnosi di diabete, uso di farmaci che possano influire sul metabolismo del glucosio, precedenti eventi cardiovascolari, malattie epatiche e renali, recente storia di patologie acute. Tutti i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi, con e senza sindrome metabolica, in accordo con i criteri dell'ATP-III. Sono stati classificati come appartenenti al gruppo sindrome metabolica se avevano almeno tre dei seguenti parametri: 1) circonferenza vita  $\geq 102$  cm per gli uomini o  $\geq 88$  cm per le donne, 2) trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl, 3) colesterolo HDL  $\leq 40$  mg/dl per gli uomini,  $\leq 50$  mg/dl per le donne, 4) pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg o terapia antiipertensiva in corso.

## METODI

Tutti i soggetti sono stati studiati al mattino dopo almeno 12 ore di digiuno. Sono stati sottoposti a test da carico orale con 75 gr di glucosio (OGTT) e sono stati valutati: glicemia, insulinemia, c-peptide al tempo zero, 30, 60, 90 e 120 min. Sulla base dei valori di glicemia a due ore dal carico orale sono stati classificati nelle tre categorie di tolleranza: NGT, IGT o diabetici. NGT sono stati classificati i soggetti con glicemia a due ore  $< 140$  mg/dl, IGT con glicemia a due ore compresa tra 140 e 200 mg/dl, diabetici se  $> 200$  mg/dl. In tutti i soggetti sono stati misurati la circonferenza vita all'altezza della linea ombelicale, l'altezza e il peso corporeo, l'indice di massa corporea è stato calcolato con la seguente formula: peso (kg)/[altezza (m<sup>2</sup>)]. La pressione arteriosa è stata misurata con il soggetto in posizione supina da almeno 10 minuti; il soggetto è stato considerato iperteso se la pressione sistolica era  $\geq 140$  mmHg, la pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg, o se l'anamnesi farmacologica risultava positiva per l'assunzione di farmaci antiipertensivi. Inoltre in tutti i soggetti è stato eseguito un prelievo venoso per il dosaggio del colesterolo totale, colesterolo-HDL, mentre il colesterolo LDL è stato calcolato mediante la formula di Friedwald.

La funzione beta-cellulare è stata valutata mediante l'indice insulinogenico (IG<sub>30</sub>) calcolato come il rapporto tra l'incremento insulinemico e l'incremento glicemico durante il primi 30 minuti dell'OGTT ( $\Delta I_{0-30}/\Delta G_{0-30}$ ). È stato inoltre calcolato il rapporto tra l'incremento del C-peptide e l'incremento glicemico durante i primi 30 minuti ( $\Delta CP_{0-30}/\Delta G_{0-30}$ ). L'insulino resistenza è stata valutata utilizzando due indici: HOMA<sub>IR</sub> e ISI. L'HOMA<sub>IR</sub> è stato calcolato con la seguente formula: insulina a digiuno (mU/l) x glicemia a digiuno (mmol/l)/22,5. L'indice ISI è stato calcolato utilizzando la formula di Matsuda:  $10.000/\sqrt{(\text{glicemia a digiuno} \times \text{insulina a digiuno}) (\text{media delle glicemie} \times \text{media delle insulinemie durante OGTT})}$ . Il disposition index, una misura di capacità della beta-cellula di compensare l'insulino resistenza è stata calcolata come il prodotto dell'ISI x l'IG<sub>30</sub>. Tutti i soggetti sono stati inoltre sottoposti ad esame ecografico addominale per la valutazione della steatosi epatica. La gravità della steatosi è stata definita mediante una scala a 4 punti: grado 0, normale ecogenicità, grado 1 lieve e diffuso aumento degli echi fini nel parenchima epatico con normale visualizzazione del diaframma e delle pareti dei vasi intraepatici; grado 2 moderato, diffuso aumento negli echi fini con parziale visualizzazione dei vasi intraepatici e del diaframma; grado 3 marcato aumento negli echi fini con mancata visualizzazione delle pareti dei vasi intraepatici e del diaframma.

## RISULTATI

Le caratteristiche cliniche e antropometriche dei soggetti studiati sono riportati nella Tabella I. Dei 183 soggetti, 99 sono risultati affetti da sindrome metabolica (SM). Il 51% dei soggetti con SM ha una alterata tolleranza al glucosio in confronto al 24.9% del gruppo senza SM ( $p < 0,01$ ). Tra i soggetti con alterata tolleranza al glucosio, 39,4% ( $n = 39$ ) del gruppo SM e 20,2% ( $n = 17$ ) del gruppo di controllo sono risultati IGT; inoltre il 12% ( $n = 12$ ) del gruppo SM e il 4,7% ( $n = 4$ ) del gruppo di controllo sono risultati diabetici. Nel gruppo SM, l'ISI era significativamente più basso ( $p < 0,01$ ), l'AUC dell'insulina e del c-peptide erano significativamente aumentati ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ , rispettivamente) (Tab. II). L'IG<sub>30</sub> è risultato aumentato nella SM ( $p < 0,05$ ), ma, in contrasto all'AUC dell'insulina, tale differenza era indipendente dall'insulino-sensibilità. L'analisi dei dati suddividendo i soggetti per categorie di tolleranza derivate dall'OGTT ha mostrato che la diagnosi di IGT o diabete si associava ad una riduzione significativa dell'ISI e dell'IG<sub>30</sub> in entrambe i gruppi. Inoltre, nei soggetti normotolleranti con SM, la secrezione insulinica sia totale che precoce è risultata aumentata rispetto al gruppo di controllo. L'IG<sub>30</sub> era aumentato (+54,1%,  $p < 0,01$ ), e l'aumento si manteneva significativo anche dopo l'inclusione dell'ISI come covariata. Tuttavia, la capacità compensatoria della beta-cellula per l'insulino-resistenza (*disposition index*) è risultata compromessa nei soggetti affetti da SM ( $p < 0,05$ ). La steatosi epatica è risultata più frequente ( $p < 0,001$ ) e di grado maggiore ( $p < 0,01$ ) nella SM. Quando i soggetti sono stati stratificati per categorie di tolleranza al glucosio, è risultato nel gruppo SM un progressivo aumento della gravità della steatosi con il peggioramento della tolleranza: 84,6% degli IGT con SM avevano steatosi moderata-severa in confronto al 47% del gruppo di controllo ( $p < 0,01$ ). Il grado di steatosi epatica è risultato significativamente correlato con l'AUC dell'insulina ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ), l'ISI ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,001$ ) e i livelli di glicemia a 2 ore dal carico ( $r = 0,432$ ;  $p < 0,01$ ). All'analisi multivariata il grado di steatosi epatica è risultato correlato con l'AUC dell'insulina indipendentemente dall'ISI e dalla glicemia a 2 ore.

**Tab. I.** Caratteristiche cliniche e metaboliche di tutti i soggetti con sindrome metabolica (MS+) e i soggetti di controllo (MS-).

	MS- (n = 84)	MS + (n = 99)	p
Età (anni)	43,7 ± 1,3	46,3 ± 1,3	ns
Sesso (M/F)	33/51	40/59	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,3 ± 0,7	33,9 ± 0,5	ns
Circonferenza vita (cm)	101,9 ± 1,3	109,0 ± 1,1	0,02
Glicemia a digiuno (mg/dl)	87,8 ± 0,9	90,2 ± 0,9	0,02
Colesterolo HDL (mg/dl)	43,9 ± 1,5	36,4 ± 0,9	< 0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	109,5 ± 5,9	179,5 ± 8,5	< 0,001
Pressione sistolica (mmHg)	121,0 ± 1,3	132,2 ± 1,4	< 0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	78,0 ± 0,9	82,6 ± 1,0	< 0,001

I dati sono espressi come media ± SE

**Tab. II.** Indici di funzione beta-cellulare e di insulino sensibilità nei soggetti con syndrome metabolica (MS+) e nei controlli (MS-).

	MS-	MS +	p
Funzione beta-cellulare			
AUC ins ( $\mu\text{U/ml} \times \text{min}$ )	7079 (6324-7943)	9772 (8629-11040)	0,009
IG30	15,9 (13,6-18,6)	21,7 (18,3-25,8)	0,008
$\Delta\text{CP0-30}/\Delta\text{G0-30}$	$0,08 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,06$	0,01
AUC c-peptide ( $\text{ng/ml} \times \text{min}$ )	$937,7 \pm 332$	$1240 \pm 597$	0,007
Disposition index	$5,3 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2$	0,001
Insulino-sensibilità			
ISI whole body	$4,4 \pm 0,3$	$3,05 \pm 0,2$	$< 0,01$
HOMAIR	$2,5 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2$	$< 0,001$

I dati per l'insulino-secrezione sono espressi come medie geometriche (95% CI).  
I dati per c-peptide, disposition index e insulino-sensibilità sono espressi come media  $\pm$  SE.

## CONCLUSIONI

I nostri dati indicano che la prevalenza dell'alterata tolleranza al glucosio è significativamente aumentata nei soggetti con normale glicemia a digiuno e SM. In questi soggetti noi abbiamo trovato, come atteso, una ridotta insulino-sensibilità e una aumentata secrezione insulinica. La novità di questo studio è che nel gruppo con SM la fase precoce della secrezione insulinica è risultata aumentata in ciascuna delle tre categorie di tolleranza al glucosio, anche nei normotolleranti indipendentemente dall'ISI. Questi dati suggeriscono che l'iperinsulinemia nella SM è un evento precoce e può contribuire all'elevato rischio di sviluppare ridotta tolleranza glucidica e diabete mellito.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> ATP III 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;285:2893-8.
- <sup>2</sup> Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005;112:3066-72.
- <sup>3</sup> Hanefeld M, Koehler C, Gallo S, Benke I, Ott P. Impact of the individual component of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. Cardiovascular Diabetology 2007;6:13.
- <sup>4</sup> Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:27-38.
- <sup>5</sup> Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical Investigation 1999;104:787-94.

XVII  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
XXXXXXXXX 2009

POSTER

---

*Miscellanea*

AMD





# P85. Diabete mellito e qualità della vita

R. D'Andrea, A. Vetrano, C. Verrusio, G. Ruffa, P. Maida, A. Tatavitto

*Istituto per lo Studio e la Cura del Diabete, Casagiove (CE)*

XVII CONGRESSO NAZIONALE

POSTER  
Miscellanea

AMD  
2009

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica che causa molteplici problemi psicologici. Presenta un'alta prevalenza, interessando circa 150 milioni di persone in tutto il mondo. In Italia la prevalenza di diabete è pari al 42% della popolazione (ISTAT). Dall'indagine QUADRI emerge che il 72% dei pazienti ha una durata superiore ai 5 anni di malattia. Questa prevalenza è destinata a crescere nei paesi in via di sviluppo quale conseguenza diretta dell'invecchiamento della popolazione, di un'alimentazione scorretta, dell'obesità e di uno stile di vita sedentario. La qualità della vita dei pazienti diabetici è, quindi, compromessa non solo dalle complicanze croniche, ma anche dalla scarsa capacità del paziente di gestire la malattia.

## SCOPO

È necessario potenziare:

- l'educazione alla salute;
- l'educazione alimentare;
- l'attività di counseling.

Questo studio mira a:

- a) *misurare la qualità della vita nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2;*
- b) *valutare l'esistenza della depressione.*

## MATERIALI

Presso l'Istituto per lo Studio e la Cura del Diabete (SCD) 245 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 sono stati sottoposti, durante un periodo di 12 mesi (gennaio-dicembre 2008), ad una valutazione psicologica che prevedeva anche la somministrazione:

- l'SF36 per valutare la qualità della vita;
- "Personal Health Questionnaire", per valutare la presenza di sintomi depressivi.

Il campione era formato da un totale di 141 maschi (57%) e di 104 femmine (42%). L'età andava da un minimo di 23 anni ad un massimo di 88 anni con un'età media di 60,1 e  $DS \pm 11,0$ .

I questionari sono stati somministrati in un'unica soluzione durante la valutazione psicologica effettuata immediatamente dopo la presa in carico del paziente.

## METODI

L'SF36 è stato costruito per misurare otto aspetti della salute utilizzando otto scale a quesito

Tab. I.

	Media $\pm$ DS
AF	75,50 $\pm$ 24,70
RF	56,16 $\pm$ 42,0
DF	63,40 $\pm$ 30,03
SG	44,17 $\pm$ 20,09
VT	44,60 $\pm$ 20,19
AS	65,20 $\pm$ 23,12
RE	50,90 $\pm$ 41,00
SM	49,30 $\pm$ 19,97

Tab. II.

	Media $\pm$ DS
AF	97,30 $\pm$ 8,40
RF	94,30 $\pm$ 19,90
DF	89,20 $\pm$ 18,20
SG	80,20 $\pm$ 12,50
VT	72,20 $\pm$ 15,40
AS	86,40 $\pm$ 16,90
RE	88,00 $\pm$ 28,40
SM	75,80 $\pm$ 15,30

multiplo, che contengono ciascuna da due a dieci quesiti. Queste scale vengono calcolate utilizzando il metodo di Likert, che permette, una volta verificate alcune assunzioni importanti, di assemblare delle scale sintetiche, sommando le risposte fornite a ciascun quesito che è dimostrato appartenere a quella determinata scala.

L'SF36, quindi, comprende otto scale a quesito multiplo che misurano ciascuno degli otto concetti di salute: 1) attività fisica; 2) limitazione delle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi di salute fisica; 3) dolore fisico; 4) salute in generale; 5) vitalità (energia/affaticamento); 6) attività sociali; 7) limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi emotivi; 8) salute mentale (sofferenza psicologica e benessere psicologico).

Inoltre attraverso formali tecniche di analisi fattoriale, sono stati identificati due gruppi ben distinti di scale che convergono rispettivamente verso il fattore

fisico e quello mentale. Quindi sono stati estrapolati due indici: indice fisico-sintetico (IFS), utilizzando le scale AF, RF, DF e SF, ed un indice mentale-sintetico (IMS) basato sulle scale VT, AS, RE e SM.

In questo modo sarà possibile avere anche una distribuzione dei due indici sintetici.

## RISULTATI

I dati ottenuti dalla somministrazione dell'SF36 (Fig. 1) sono stati confrontati con i dati di norma del gruppo di soggetti "sani", senza condizioni patologiche autoriferite (Fig. 2).

Dal confronto è emerso che i soggetti diabetici presentano nel complesso uno stato di benessere fisico e psicologico inferiore rispetto ai soggetti sani. All'analisi multivariata il rischio di una peggiore qualità di vita era associato soprattutto alla presenza di patologie concomitanti o di complicanze croniche del diabete.

Inoltre la percezione di benessere fisico era significativamente più bassa nei pazienti in trattamento con insulina, rispetto a quelli trattati con farmaci orali.

Nei soggetti anziani (età > 65 anni) i punteggi SF36- erano significativamente più bassi rispetto ai soggetti più giovani, sia nelle scale di funzione fisica che mentale. Questi dati confermano che la condizione diabetica si associa ad un peggioramento della qualità di vita percepita, soprattutto in concomitanza con la presenza di complicanze o di specifici trattamenti della malattia e con l'associazione di altre patologie correlate. Inoltre lo stato di benessere sia fisico che psicologico tende a diminuire con l'avanzare dell'età.

Per la valutazione dello stato depressivo è stato utilizzato il PHQ, che misura i sintomi tipi-

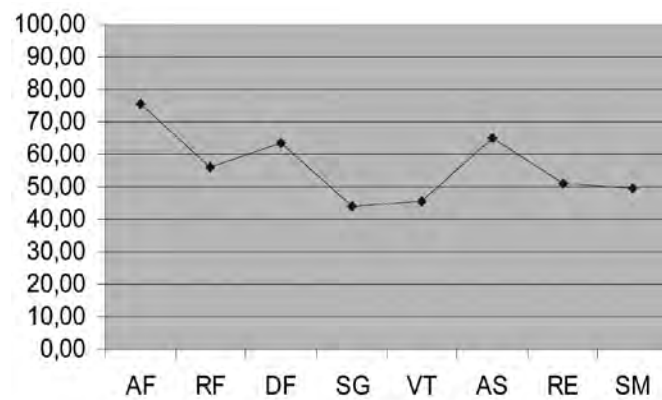
ci dello stato depressivo, ovvero: difficoltà di concentrazione, cambiamenti nell'appetito, nel peso, insonnia o eccessiva sonnolenza, stati di tristezza e ideazione suicidaria.

Infatti è stato osservato che tra i pazienti diabetici l'incidenza della depressione è doppia rispetto alla popolazione generale. I pazienti depressi hanno quindi maggiori probabilità di andare incontro alle complicanze del diabete, di avere un peggiore controllo dei valori glicemici e di mostrare maggiori problemi di adesione alla self-care rispetto ai pazienti non depressi. La depressione si associa anche a costi più elevati dell'assistenza per i pazienti diabetici. Dalla valutazione dei dati ottenuti dalla somministrazione del PHQ è stato possibile evidenziare che il 51% del campione esaminato risultava positivo al test sulla depressione. I sintomi depressivi possono essere ricondotti allo stress derivante dal controllo giornaliero della malattia, che deve essere necessariamente meticoloso, e dalla dipendenza eccessiva del paziente dai farmaci o dall'insulina. Si può innescare facilmente un circolo vizioso: la depressione causa una minore osservanza della terapia, incoraggiando la sedentarietà e l'inosservanza di una corretta alimentazione, che può portare a sovrappeso, obesità o a comportamenti rischiosi come il fumo di sigaretta o l'abuso di sostanze alcoliche.

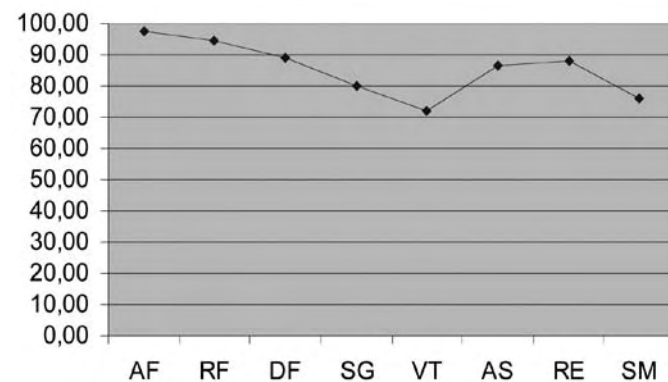
## CONCLUSIONI

I risultati dello studio rafforzano la tesi che un programma integrato di salute fisica e mentale possa migliorare l'accesso alle cure e la resa delle stesse nei soggetti affetti da diabete. Inoltre si impone con forza l'importanza di attuare sia interventi educativi rivolti ai pazienti effettuati in gruppo sia l'applicazione di strategie comportamentali finalizzate alla modifica dei comportamenti disfunzionali. Infine è necessario anche attivare un servizio di counseling per singoli, dal momento che è stato dimostrato che due importanti fattori interpersonali sono correlati alla modifica dei comportamenti disfunzionali che ostacolano l'adesione ai trattamenti e l'autogestione della malattia: la qualità della relazione esistente tra paziente e chi eroga assistenza e la presenza di un valido supporto sociale. Una buona comunicazione tra paziente e medico è stata correlata ad una migliore adesione ai trattamenti e alla modifica reale dello stile di vita. Quindi il supporto sociale sembra associarsi sia a migliori livelli di adesione ai trattamenti sia alle restrizioni alimentari che alla somministrazioni di

**Fig. 1.** Dati Gruppo "Diabete" 2009 – n. 245.



**Fig. 2.** Dati di norma Gruppo "Soggetti sani" 1995 – n. 608.



insulina. Anche il coinvolgimento dei familiari, come misura di supporto sociale, si associa all'adesione al monitoraggio dei valori glicemici. Sembra, quindi, fondamentale incentivare l'intervento educativo del paziente e incentivare interventi psicologici e comportamentali. Proprio per questo è stato attivato presso l'Istituto per lo studio e la cura del diabete un servizio formativo informativo effettuato in sala d'attesa ai gruppi, ed un servizio di counseling per i singoli.

### **Bibliografia di riferimento**

Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. *Diabetes, depression, and quality of life: a population study*. Diabetes Care 2004;27:1066-70.

Polonsky WH. *Emotional and quality of life aspects of diabetes management*. Curr Diab Rep 2002;2:153-9.

Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lappola A, Musacchio N, Leotta S. *Fattori correlati alla qualità della vita nei pazienti con diabete*. Il Diabete 2004;1(Suppl 1):46.

Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lappola A, Musacchio N, Leotta S. *Fattori correlati alla soddisfazione per il trattamento nei pazienti con diabete*. Il Diabete 2004;1(Suppl 1):46.

Apolone G, Mosconi P, Ware JE Jr. *Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati*. Guerini e Associati 2000.

# P86. Esperienza di utilizzo del kit educativo proposto dal GISED sul piede diabetico

M. Patrone, A. Agliano, R. Guido, M. Zecchini, S. Parodi, A. Cattaneo

Genova (**COMPLETARE**)

Il piede diabetico viene definito dalla presenza di un'ulcerazione che può essere su base neuropatica, vasculopatica o neuroischemica. Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è spesso causa di ospedalizzazione del paziente diabetico. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato l'importanza dello screening per ricercare tutte quelle situazioni che rendono a rischio il paziente di ulcera (neuropatia, vasculopatia, deformità articolari).

Inoltre, come ribadito dagli Standard Italiani per la cura del diabete mellito, ad ogni paziente diabetico deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Per tali premesse, tutti i pazienti diabetici che afferiscono al nostro Centro vengono sottoposti a screening sul piede diabetico per la valutazione della neuropatia, della vasculopatia e delle deformità articolari. Per quanto riguarda la neuropatia, l'infermiere professionale dedicato esegue la valutazione della neuropatia sensitiva tattile mediante l'utilizzo del monofilamento da 10 g applicato su almeno 6 punti del piede, bilateralmente. Quindi procede alla valutazione della sensibilità vibratoria mediante biotesiometro. In ultimo valuta la sensibilità dolorifica mediante l'ausilio dell'ago. Procede quindi alla valutazione dei riflessi osteoarticolari rotulei ed achillei e quindi alla forza muscolare facendo eseguire al paziente movimenti di flesso-estensione degli arti contro resistenza da parte dell'operatore. La valutazione della vasculopatia viene eseguita mediante la ricerca dei polsi arteriosi periferici (arteria tibiale posteriore e arteria pedidia) e mediante indice di Winsor (ABI). Infine si procede all'ispezione dei piedi per valutare la presenza di deformità articolari, stato di idratazione della cute, presenza di zone di ipercheratosi cutanea. Una volta individuato il profilo di rischio di ciascun paziente, quest'ultimo viene avviato ad un percorso educativo programmato. Per i pazienti non a rischio viene fornito un manuale educativo redatto dal nostro Centro con tutte le raccomandazioni per la cura e l'igiene del piede (All. 1). Per i pazienti a rischio o a rischio alto (definiti rispettivamente per presenza di neuropatia o di altri

Fig. 1.



Fig. 2.



singoli fattori di rischio, diminuita sensibilità e deformità dei piedi o evidenza di vasculopatia periferica, oppure precenti lesioni ulcerate) che necessitano di verifica e di rafforzamento educativo alla cura dei piedi, abbiamo organizzato corsi di gruppo anziché individuali avvalendoci dell'utilizzo di un kit educativo proposto dal GISED (All. 2).

Da giugno 2008 a febbraio 2009 in base allo screening effettuato su 328 pazienti afferiti al Day Hospital, sono stati formati 6 gruppi di pazienti a rischio (per un totale di 34 pazienti, 21 maschi e 13 femmine). Ogni gruppo ha

partecipato al corso educativo della durata di circa 60-90 minuti in cui era presente oltre che al medico, un infermiere professionale dedicato.

All'inizio e al termine di ciascun corso, è stato fornito ai pazienti un questionario di valutazione e apprendimento (costituito da 10 domande), per valutare l'efficacia dell'intervento da parte degli operatori sanitari e il livello di informazione raggiunto.

Il kit educativo ha evidenziato l'importanza di avere a disposizione materiale dimostrativo che ha contribuito a rendere più chiara ed efficace l'informazione e l'esposizione sui corretti materiali da utilizzare e su quelli da non utilizzare per una buona igiene e cura del piede.

Il secondo aspetto emerso è l'utilità del corso collettivo che permette, sulla base di esperienze raccontate e vissute dai vari membri del gruppo insieme a scambi di opinioni coordinati dai docenti, di avere un impatto più coinvolgente sul singolo paziente e di conseguenza più efficace.

In conclusione l'utilizzo del kit educativo proposto dal GISED ci ha consentito di aumentare la percentuale dei pazienti che riceve educazione sul piede avvalendoci del personale in organico nella nostra struttura e delle risorse disponibili, implementando la chiarezza dei messaggi informativi per mezzo del materiale dimostrativo ed iconografico corredato al kit.

Visto il periodo relativamente breve di questa esperienza educativa di gruppo, non è stato ancora possibile eseguire un'analisi che quantifichi l'impatto sulla riduzione dell'incidenza di amputazioni minori o maggiori rispetto ad un intervento educativo individuale, senza utilizzare materiale dimostrativo, eseguito durante una visita ambulatoriale.



# P87. Lo screening del piede diabetico in pazienti afferenti ad un CAD per la valutazione della capacità alla guida

C. Miranda, S. Azzano, L. Buoro, G. Marinoni, G. Schiavo, M.L. Villalta, G. Zanette, V. Donadon

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

## PREMESSA

Dall'anno 2006, dopo la pubblicazione da parte del Ministero della Salute delle linee guida per il conseguimento, la revisione o la conferma delle patenti di guida, al diabetologo spetta il compito di stilare un certificato medico-legale per la valutazione della capacità alla guida, tenendo conto del grado di compenso del diabete, del giudizio complessivo sulle ipoglicemie e dello stato delle complicanze.

## SCOPO DELLO STUDIO

Tutti i pazienti afferenti al nostro ambulatorio sono sottoposti allo screening elaborato dal Gruppo Internazionale del Piede Diabetico al fine di considerare l'accertamento e la valutazione della capacità alla guida non solo un atto puramente burocratico, ma un momento importante per identificare i pazienti a rischio di lesioni ai piedi.

## MATERIALI E METODI

Da agosto 2008 a febbraio 2009 i pazienti sono stati sottoposti allo screening del piede diabetico comprendente un'anamnesi dettagliata, l'e.o. dei piedi, la valutazione dell'indice ABI, la valutazione della sensibilità tattile con monofilamento da 10 g, la valutazione della sensibilità vibratoria con Biotestometro ed il questionario del Michigan Neuropathy Screening.

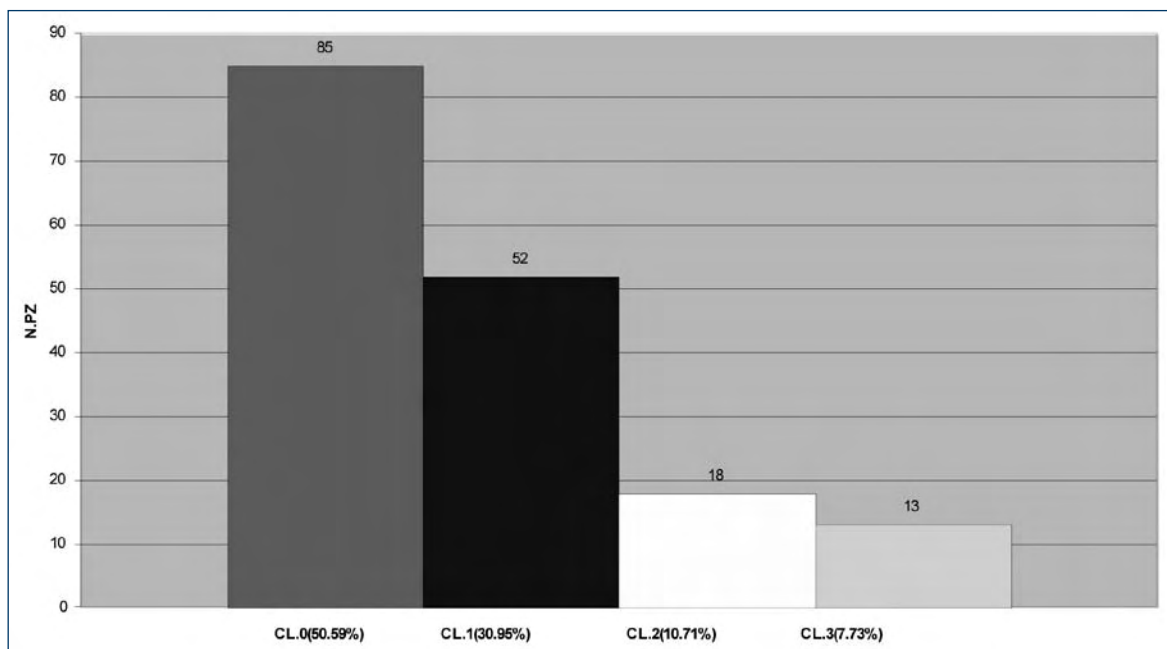
**Tab. I.** Caratteristiche della popolazione esaminata.

Pazienti	168 pazienti
1TDM/2TDM	9/159 pazienti
F/M	24/144
Età media	62,37 ± 18,45 aa
Durata di malattia	11,91 ± 8,87 aa
HbA <sub>1c</sub>	7,36 ± 2,95%
ABI	0,99 ± 0,37
VPT alluce	21,56 ± 8,78 mV
VPT malleolo	23,43 ± 9,64 mV

## RISULTATI

Sono stati valutati 168 pazienti (9 pazienti 1TDM, 159 pazienti 2TDM), 24 F, 144 M, età media 62,37 ± 18,45 aa, durata di malattia 11,91 ± 8,87 aa, HbA<sub>1c</sub> 7,36 ± 2,95, ABI 0,99 ± 0,37, VPT alluce 21,56 ± 8,78, malleolo

**Fig. 1.** Prevalenza delle classi di rischio.



$23,43 \pm 9,64$  (Tab. I). In classe 0, sono stati classificati 85 pazienti (50,59%), in classe 1: 52 pazienti (30,95%), in classe 2: 18 pazienti (10,71%), in classe 3: 13 pazienti (7,73%) (Fig. 1).

## CONCLUSIONI

I nostri dati evidenziano come il rischio di lesioni ai piedi sia elevato nella popolazione in oggetto e come la visita diabetologica per la valutazione della capacità alla guida può rappresentare un momento importante per l'identificazione dei pazienti a rischio di ulcerazione e permettere di attuare i dovuti percorsi educativi di prevenzione e di terapia.

# P88. Funzione sessuale, depressione, qualità di vita e compenso metabolico in donne affette da diabete mellito di tipo 1

C. Gottero, M. Negro, M. Tomelini, M. Tagliabue

Partecipanti: G. Bendinelli e A. Bogazzi (Settimo), S. Beninati (M. Vittoria), S. Bertaina (Oftalmico), G. Grassi e M. Trento (Molinette), P. Massucco (S. Luigi), E. Mularoni (Chivasso)

## OBIETTIVI

Lo scopo del nostro studio è stato quello di identificare: a) la prevalenza della disfunzione sessuale in un gruppo di donne con diabete mellito di tipo 1 confrontate con un gruppo di soggetti di controllo; b) l'influenza del compenso metabolico, degli aspetti depressivi e psicosociali sulla sessualità femminile.

## DISEGNO DELLO STUDIO E METODI

Sono state arruolate 77 donne affette da diabete mellito di tipo 1 alle quali sono stati somministrati dei questionari relativi alla funzione sessuale (*Female Sexual Function Index*, FSFI), alla depressione (*Zung Self Rating Depression Scale*), al supporto sociale e familiare (*Multidimensional Scale of Perceived Social Support*, MSPSS) e alla qualità di vita (*Diabetes Quality of Life*). Le diabetiche sono state confrontate con un gruppo di controllo di 77 donne di pari età e livello scolastico.

## RISULTATI

La prevalenza della disfunzione sessuale è simile sia nelle donne diabetiche sia nel gruppo di controllo (26 vs. 22,1%), con parità di punteggio dell'FSFI ( $25,99 \pm 7,76$  vs.  $26,58 \pm 8,57$ ). Nella popolazione diabetica, le pazienti con disfunzione sessuale presentano un eccesso di buon controllo glicemico ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ;  $p = 0,020$ ), nonostante il valore assoluto di  $HbA_{1c}$  non raggiunga la significatività statistica ( $p = 0,062$ ), e uno score relativo alla *Depression Scale* significativamente maggiore ( $53,20 \pm 14,97$  vs.  $45,35 \pm 10,10$ ;  $p < 0,011$ ). Nell'intera popolazione studiata il punteggio della valutazione del supporto sociale percepito (MSPSS) è simile:  $16,16 \pm 4,35$  nelle diabetiche vs.  $15,80 \pm 4,53$  nei soggetti di controllo;  $p$  ns.

## CONCLUSIONI

La prevalenza della disfunzione sessuale è simile nel gruppo delle diabetiche a quella del gruppo di controllo. Il buon compenso metabolico e gli aspetti depressivi sembrano giocare un ruolo importante nella vita sessuale delle donne diabetiche.

# P89. Fattori di rischio associati all'incidenza ed alla progressione della retinopatia diabetica in pazienti con diabete mellito tipo 1

V. Marotta, P. Vasta Tramontana, L. Sangiorgio, F. Insalaco, S. Squatrito, S. Crimi

*Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università di Catania, Centro di Riferimento Regionale per il Diabete, Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania*

## PREMESSE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

La retinopatia diabetica (RD) rimane tutt'ora la prima causa di cecità in età lavorativa nei paesi industrializzati <sup>1 2</sup>. Nel diabete mellito (DM) di tipo 1 la prevalenza della RD rimane sostanzialmente trascurabile nei primi 5 anni di malattia ed in età prepuberale. Dopo 25 anni di diabete in più del 95% dei soggetti si apprezzano lesioni elementari di interessamento ematoretinico e tra questi circa il 50% presenta una RD proliferante <sup>3</sup>. Inoltre è da sottolineare come nei giovani diabetici l'incidenza di RD in un periodo di osservazione di 4 anni supera il 50%.

La durata del diabete è probabilmente il più forte predittore di progressione della RD, mentre tra i fattori di rischio modificabili, quello che riveste il ruolo più importante è il controllo glicometabolico <sup>4</sup>. I dati emersi da studi di intervento quali il *Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) hanno chiaramente dimostrato come l'ottimizzazione del controllo glicometabolico è capace di ridurre l'incidenza di RD e rallentarne la progressione <sup>5 6</sup>.

Scopo del presente studio retrospettivo è stato quello di valutare, in pazienti con diabete mellito di tipo 1, il ruolo ed i rapporti fra vari fattori di rischio, nella progressione della RD.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati presi in esame tutti i pazienti con DM tipo 1 che nel periodo compreso fra gennaio 2000 e dicembre 2004 hanno effettuato lo screening per la retinopatia diabetica presso l'ambulatorio dedicato alle complicanze oculari del Centro di Riferimento Regionale per il Diabete di Catania. Lo studio è stato condotto su 430 pazienti con durata di malattia  $\geq 5$  anni con un follow-up della RD di almeno 4 anni. La valutazione della presenza e severità della RD è stata effettuata mediante fotografia del fundus (retinografia a colori) e/o esame fluorangiografico.

Il grado dell'interessamento retinico veniva valutato mediante la scala semiquantitativa definita dall'ETDRS, che permette una quantificazione numerica delle lesioni in vari stadi, e

quindi la loro comparazione. La RD è stata quindi classificata in: RD assente, RD non proliferante lieve, RD non proliferante moderata, RD non proliferante grave ed RD proliferante. La valutazione dell'escrezione urinaria della albumina (AER) è stata eseguita mediante determinazione semiquantitativa tramite raccolta notturna temporizzata. Sono stati considerati normoalbuminurici valori di AER  $< 20 \mu\text{g}/\text{min.}$ , microalbuminurici valori compresi tra 20 e  $200 \mu\text{g}/\text{min.}$  e macroalbuminurici valori  $> 200 \mu\text{g}/\text{min.}$  Gli altri parametri clinici e metabolici presi in esame sono stati: età, durata del diabete, fumo, BMI, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, pressione arteriosa. Per la valutazione del grado di compenso metabolico sono stati presi in considerazione i valori di  $\text{HbA}_{1c}$ , all'inizio del periodo d'osservazione ed i valori medi durante i quattro anni di follow-up.

I pazienti inclusi nel follow-up sono stati suddivisi in gruppi e studiati a seconda del grado di interessamento emoretinico ed a seconda o meno della progressione della RD  $\geq 2$  livelli. In particolare è stata fatta la seguente suddivisione:

- a) pazienti con progressione della RD  $\geq 2$  livelli - *Peggiorati*;
- b) pazienti senza progressione della RD - *Stazionari*.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma Stat View. I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard o come n. (%). Il test di student per dati non appaiati è stato utilizzato per il confronto dei dati a distribuzione parametrica fra i pazienti con o senza progressione della RD. Per i dati a distribuzione non parametrica è stato usato l'U-test di Mann-Whitney. Il test del  $\chi^2$  è stato utilizzato per analizzare l'associazione fra presenza e/o progressione della RD con la presenza di aumentata escrezione urinaria di albumina. I risultati dei vari sottogruppi sono stati valutati tramite analisi della varianza (ANOVA): per la comparazione post test delle medie è stato utilizzato il test di Newmann-Keuls o quello di Sheffe a seconda della distribuzione parametrica o non dei dati.

L'analisi logistica è stata eseguita considerando come variabile dipendente la progressione della RD e come variabili indipendenti età, durata del diabete, sesso, BMI, colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi,  $\text{HbA}_{1c}$ , microalbuminuria, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica. Si è considerato significativo un valore  $2p < 0,05$ .

## RISULTATI

I pazienti con un periodo di follow-up  $\geq 4$  anni sono stati n. 430 (191 M e 239 F). L'età media era di  $30,7 \pm 13,2$  anni, la durata della malattia era di  $14,7 \pm 8,2$  anni ed il BMI era  $23,1 \pm 3,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ . La prevalenza di RD era del 35% ed una progressione della RD durante il follow-up si aveva nel 34% dei pazienti. Il grado di interessamento retinico riscontrato è stato il seguente: RD non proliferante lieve nel 15,8%; RD non proliferante moderata nel 7,2%; RD non proliferante grave nel 5,4% e RD proliferante nel 6,3%.

A prescindere dal grado di interessamento retinico i pazienti suddivisi a seconda o meno della progressione della RD  $\geq 2$  livelli presentavano le seguenti differenze significative:

- a) età più elevata nei pazienti con progressione della RD ( $34,27 \pm 12,31$  vs.  $28,79 \pm 13,31$ ,  $p < 0,0001$ );
- b) durata del diabete maggiore nei pazienti con progressione della RD ( $18,94 \pm 7,80$  vs.  $12,46 \pm 7,58$ ,  $p < 0,0001$ );
- c)  $\text{HbA}_{1c}$  all'inizio del periodo di osservazione più elevata nei soggetti con progressione della RD ( $8,61 \pm 1,11$  vs.  $7,92 \pm 0,91$   $p < 0,0001$ );
- d)  $\text{HbA}_{1c}$  durante il periodo di follow-up più elevata nei soggetti con progressione della RD ( $8,54 \pm 1,14$  vs.  $7,90 \pm 0,89$   $p < 0,0001$ );

**Tab. I.** Grado di compenso glico-metabolico all'inizio del periodo di osservazione e durante il periodo del follow-up in rapporto agli stadi della retinopatia diabetica.

	HbA1c inizio osservazione		HbA1c 4 anni follow-up	
	Peggiorati	Stazionari	Peggiorati	Stazionari
RD assente	8,24 ± 0,99	7,91 ± 0,90	8,22 ± 0,96	7,85 ± 0,86
RD non proliferante lieve	8,61 ± 1,01	7,72 ± 0,70	8,54 ± 1,03	7,53 ± 0,72
RD non proliferante moderata	9,21 ± 1,42	8,27 ± 0,78	8,92 ± 1,45	7,65 ± 1,01
RD non proliferante grave	8,75 ± 1,06	9,01 ± 0,46	9,12 ± 1,38	8,27 ± 0,21
RD proliferante	8,95 ± 0,99	8,74 ± 1,28	8,56 ± 1,19	7,93 ± 0,87

I dati sono espressi come media ± DS.  $p < 0,05$  pazienti peggiorati vs. stazionari.

e) pressione arteriosa sistolica più elevata nei pazienti con progressione della RD ( $121,32 \pm 13,11$  vs.  $117,94 \pm 12,44$ ,  $p < 0,03$ );

f) aumentata escrezione urinaria di albumina (AER) presente nel 79,5% dei pazienti con progressione della RD rispetto al 20,5% dei soggetti senza progressione ( $p < 0,0001$ ).

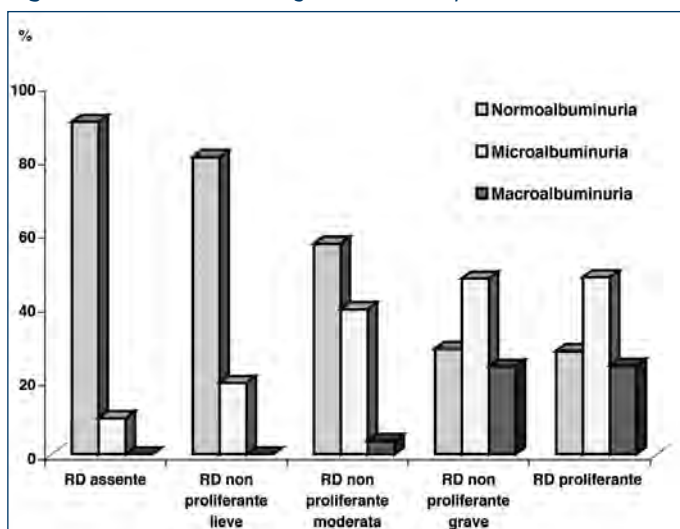
Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra tutti gli altri parametri esaminati (sesso, fumo, BMI, colesterolo totale, trigliceridi, HDL, pressione arteriosa diastolica).

Nella Tabella I viene valutato il grado di compenso glicemico iniziale e durante i 4 anni di follow-up in rapporto ai vari stadi della RD. I valori di HbA<sub>1c</sub> sono significativamente più elevati nei pazienti con presenza e progressione della RD ( $p < 0,005$ ).

Nella Figura 1 si evidenzia l'associazione altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) fra albuminuria e gravità della RD.

L'analisi, mediante regressione logistica multivariata, ha messo in evidenza che la presenza di microalbuminuria unitamente alla durata del diabete ed al grado di controllo glicometabolico sono i fattori di rischio più importanti correlati alla presenza, alla gravità ed alla progressione della RD ( $p < 0,0001$ ).

**Fig. 1** Microalbuminuria e grado di retinopatia diabetica.



## CONCLUSIONI

I principali fattori di rischio modificabili associati alla insorgenza ed alla progressione della retinopatia sono lo scompenso glicometabolico, l'aumentata escrezione urinaria di albumina e l'eventuale presenza di un non soddisfacente controllo della pressione arteriosa<sup>14</sup>. Fumo di sigaretta ed assetto lipidico non sembrano avere alcuna relazione con la presenza e/o l'evoluzione della RD<sup>4</sup>.

I risultati emersi nel presente

lavoro confermano come grado di compenso glicemico e progressione della RD siano strettamente connessi. I pazienti con progressione della RD presentano, infatti, un compenso glicemico più scadente sia all'inizio che durante tutto il periodo di osservazione. I benefici di un controllo glicemico ottimizzato appaiono più evidenti in caso di RD assente o nei primi stadi della retinopatia, mentre nelle fasi più avanzate tali benefici vanno via via scemando <sup>6</sup>. I nostri risultati mettono in evidenza una stretta associazione tra aumentata escrezione urinaria di albumina con la presenza e la gravità della RD. Dati già presenti in letteratura sottolineano una correlazione diretta tra gravità della retinopatia ed alterazioni morfologiche della glomerulopatia diabetica facendo ipotizzare meccanismi patogenetici comuni ad entrambe le complicanze microangiopatiche <sup>7</sup>. Inoltre il riscontro di un significativo peggioramento della RD in presenza di un'aumentata escrezione urinaria anche in presenza di un soddisfacente controllo glicometabolico mette in risalto come la microalbuminuria sia fortemente predittiva di progressione della RD.

Nell'ambito di un programma di prevenzione della RD appare indispensabile ottimizzare il controllo glicemico già agli esordi del diabete per il ruolo di "memoria metabolica" svolta dall'emoglobina glicata e porre maggiore attenzione ai diabetici con aumentata escrezione urinaria di albumina <sup>8</sup>.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. *The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.
- <sup>2</sup> Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G; Veneto Group for Diabetic Retinopathy. *The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of North-West Italy*. Diabetic Medicine 1991;8:S11-6.
- <sup>3</sup> Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophthalmol 1989;107:237-43.
- <sup>4</sup> Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ, et al. *Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus*. Am J Med 1999;107:45-51.
- <sup>5</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>6</sup> The Writing Team for the Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (EDIC). *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*. JAMA 2002;287:2563-9.
- <sup>7</sup> Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM, Sinaiko AR, et al. *The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: Renin-Angiotensin System Study*. Diabetes 2005;54:527-33.
- <sup>8</sup> Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. *Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes*. Diabetic Med 2007;24:582-6.



# P90. Progressione della retinopatia diabetica in soggetti in terapia insulinica con microinfusore o glargine: effetti del compenso e della variabilità glicemica

S. Crimi, B. Moscuza, L. Tomaselli, L. Sciacca, V. Marotta, S. Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università di Catania, Centro di Riferimento Regionale per il Diabete, Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania

## INTRODUZIONE

Il ruolo della variabilità glicemica nello sviluppo delle complicanze del diabete è stato, fino ad oggi, poco attenzionato. Livelli glicemici elevati comportano un aumento dello stress ossidativo attraverso l'incremento della produzione di radicali liberi che sembrano essere la base di meccanismi patogenetici per l'insorgenza delle complicanze vascolari del diabete <sup>1</sup>. Rimane difficile chiarire la relazione tra stress ossidativo e livelli di HbA<sub>1c</sub> e/o variabilità glicemica. Uno studio recente di Monnier ha messo in evidenza come lo stress ossidativo correla maggiormente con la variabilità glicemica e la glicemia post-prandiale piuttosto che con la HbA<sub>1c</sub> o la glicemia media giornaliera <sup>2</sup>.

I risultati provenienti da studi di intervento quali il *Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) se da un lato hanno chiaramente dimostrato come un controllo glicometabolico ottimale è capace di ridurre l'incidenza di retinopatia diabetica (RD) e rallentarne la progressione, dall'altra parte hanno evidenziato la scarsa importanza della variabilità glicemica nella prevenzione delle complicanze, specie per quanto concerne la RD <sup>3 4</sup>.

Gli obiettivi di un buon controllo glicemico sono rivolti non solo ad abbassare i livelli di HbA<sub>1c</sub> ma anche a contenere la variabilità glicemica. Oggi nella pratica clinica sono disponibili nuovi metodi per la valutazione della variabilità glicemica <sup>5</sup>. La terapia sottocutanea continua con microinfusore (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*, CSII) rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva tradizionale (*Multiple Daily Injections*, MDI) sembra ridurre in modo significativo maggiormente i livelli di emoglobina glicata e la variabilità glicemica.

## OBIETTIVI

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale ruolo del compenso e della variabilità glicemica sull'incidenza e la progressione a 2 anni della RD dopo passaggio da terapia multi-iniettiva con insulina regolare od analogo rapido ai pasti principali + insulina intermedia NPH bed time a terapia mediante infusione sottocutanea continua di insulina o a terapia multi-iniettiva effettuata con glargine.

## PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato effettuato su pazienti con diabete mellito tipo 1 in trattamento ambulatoriale presso il Centro di Riferimento Regionale per il Diabete di Catania. Sono stati selezionati ed inclusi nello studio 58 pazienti (37 F e 15 M) con durata del diabete  $\geq 5$  anni e che non avevano complicanze retiniche o presentavano segni iniziali di RD. Tutti i pazienti erano in terapia insulinica multiniettiva con 3 somministrazioni giornaliere di un analogo rapido di insulina ai pasti ed una somministrazione di insulina intermedia NPH bed time.

Di questi pazienti 26 (19 F e 7 M) venivano passati a terapia con microinfusore (CSII) e 32 (18 F e 14 M) a terapia multi-iniettiva con glargine (MDI).

La valutazione della retinopatia diabetica è stata effettuata mediante retinografia a colori. Il grado dell'interessamento retinico è stato classificato mediante la scala semiquantitativa definita dall'ETDRS, che permette una quantificazione numerica delle lesioni in vari stadi, e quindi la loro comparazione. È stata considerata positiva una progressione della RD  $\geq 2$  livelli.

I parametri valutati all'inizio dello studio e dopo un follow-up di 2 anni sono stati:

- grado di interessamento retinico e progressione della RD;
- profilo glicemico giornaliero in 5 punti (glicemia a digiuno, prima di pranzo, 2 ore dopo pranzo, prima di cena, 2 ore dopo cena);
- mediana dell'HbA<sub>1c</sub>;
- glicemia media giornaliera;
- MAGE (media ampiezza escursione glicemica);
- ADRR (*Average Daily Risk Range*),
- fabbisogno insulinico pro kg/die;
- BMI;
- episodi ipoglicemici.

I pazienti sono stati suddivisi in gruppi e studiati sia in base alla terapia insulinica praticata (CSII vs. MDI) sia in base o meno della progressione della RD  $\geq 2$  livelli.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma Stat View. Il test di student per dati non appaiati è stato utilizzato per il confronto dei dati a distribuzione parametrica fra i pazienti con o senza progressione della RD e fra i pazienti in terapia con CSII vs quelli in trattamento con MDI. Per i dati a distribuzione non parametrica è stato usato l'U-test di Mann-Whitney.

I dati relativi al passaggio dalla terapia convenzionale con insulina intermedia NPH bed time vs terapia con CSII o MDI con glargine sono stati elaborati con il test di student per dati appaiati o con il test di Wilcoxon. I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard. Si è considerato significativo un valore  $2p < 0,05$ .

## RISULTATI

L'età media dei soggetti studiati era  $24,4 \pm 8,5$  anni (range 11-43) e la durata del diabete  $12,4 \pm 6,4$  (range 5-39). All'inizio del periodo di osservazione fabbisogno insulinico, emoglobina glicata ed indici di variabilità glicemica erano sovrapponibili in entrambi i gruppi di pazienti.

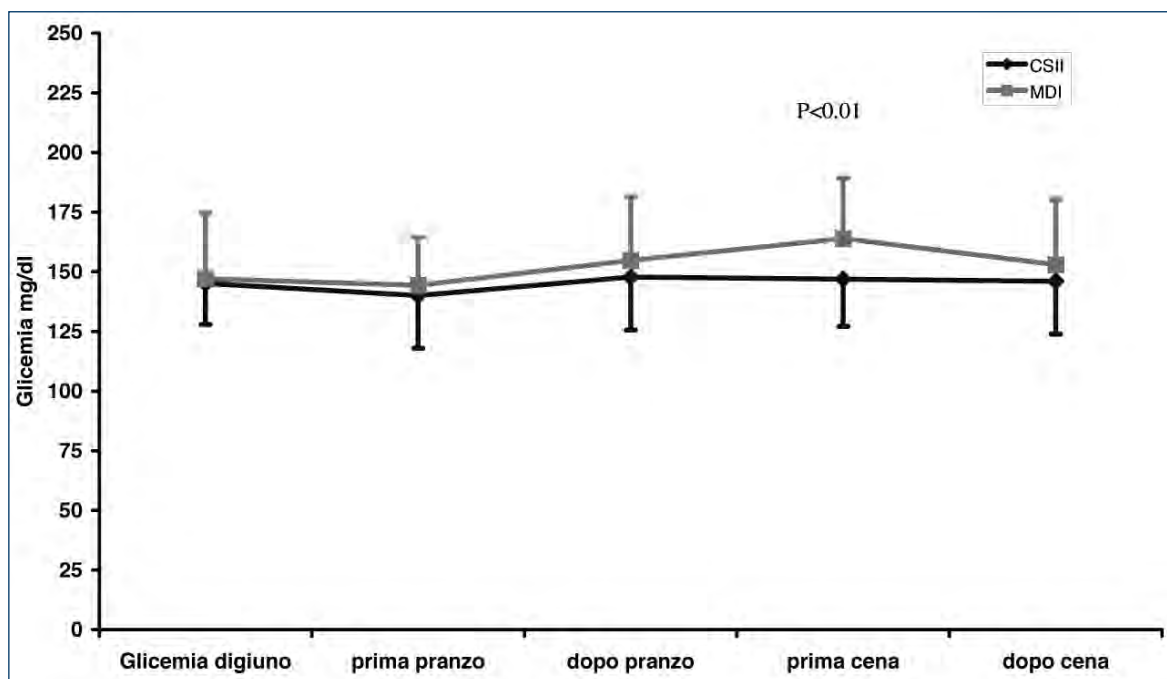
Nella Tabella I vengono riassunte le caratteristiche dei pazienti in terapia con microinfusore (CSII) ed in terapia multiiniettiva (MDI) con glargine. I pazienti in terapia con CSII rispetto a quelli con MDI presentavano un minore fabbisogno insulinico (UI/kg/die

**Tab. I.** Caratteristiche cliniche e variabilità glicemica dei pazienti in trattamento con infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) e terapia multiiniettiva tradizionale (MDI) con glargine.

	Terapia con CSII	Terapia MDI	p
N.	26	32	
Sesso (M/F)	7/19	14/18	0,18
Età (anni)	26,38 ± 9,14	22,75 ± 7,79	0,10
Durata diabete (anni)	12,88 ± 8,14	11,90 ± 4,67	0,56
Progressione RD (%)	11 (42,3)	13 (40,6)	0,89
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,64 ± 2,48	22,38 ± 3,41	0,75
UI/kg/die insulina – iniziale	0,78 ± 0,19	0,86 ± 0,18	0,12
UI/kg/die insulina – follow-up 2 anni	0,68 ± 0,18	0,78 ± 0,15	0,02
HbA1c iniziale (%)	8,32 ± 0,93	8,48 ± 0,96	0,54
HbA1c follow-up 2 anni (%)	7,79 ± 0,92	8,01 ± 0,94	0,40
Glicemia media (mg/dl)	143,3 ± 13,8	151,5 ± 17,2	0,06
MAGE (mg/dl)	116,8 ± 17,6	125,2 ± 13,2	0,05
ADRR	11,1 ± 2,3	12,7 ± 2,8	0,02
Glicemia a digiuno (mg/dl)	145,1 ± 17,1	147,1 ± 27,4	0,75
Glicemia prima di pranzo (mg/dl)	143,8 ± 22,1	144,3 ± 20,1	0,92
Glicemia dopo pranzo (mg/dl)	147,9 ± 22,2	154,7 ± 26,7	0,30
Glicemia prima cena (mg/dl)	146,9 ± 19,8	163,9 ± 25,1	0,01
Glicemia dopo cena (mg/dl)	146,1 ± 22,1	153, ± 27,1	0,29

I dati sono espressi come media ± DS o come n. (%).

MAGE = media ampiezza escursione glicemica; ADRR = Average Daily Risk Range.

**Fig. 1.** Profilo glicemico medio giornaliero nei pazienti in terapia con microinfusore (CSII) e terapia multiiniettiva tradizionale (MDI).

$0,68 \pm 0,18$  vs.  $0,78 \pm 0,15$   $p < 0,02$ ), minore variabilità glicemica ed in particolare MAGE ( $116,9 \pm 17,6$  vs.  $125,1 \pm 13,2$ ;  $p < 0,05$ ) ed ADRR ( $11,1 \pm 2,3$  vs.  $12,7 \pm 2,8$ ;  $p < 0,02$ ) e livelli glicemici prima di cena più bassi ( $146,9 \pm 19,8$  vs.  $163,9 \pm 25,1$   $p < 0,01$ ; Fig. 1). I valori di  $HbA_{1c}$  così come gli altri parametri esaminati non presentavano differenze significative.

A prescindere dalla terapia praticata i pazienti suddivisi in base alla progressione della RD  $\geq 2$  livelli presentavano le seguenti differenze significative (Tab. II):

- a) età più elevata ( $29,12 \pm 8,21$  vs.  $21,03 \pm 7,15$ ,  $p < 0,001$ );
- b) durata del diabete maggiore ( $15,33 \pm 6,86$  vs.  $10,23 \pm 5,22$ ,  $p < 0,003$ );
- c)  $HbA_{1c}$  all'inizio del follow-up più elevata ( $8,74 \pm 0,98$  vs.  $8,18 \pm 0,86$   $p < 0,03$ ).
- d) minor fabbisogno insulinico ( $0,6 \pm 0,16$  vs.  $0,78 \pm 0,16$   $p < 0,01$ ).

MAGE ( $p = 0,07$ ), ADRR ( $p = 0,48$ ),  $HbA_{1c}$  durante il periodo di follow-up e profilo glicemico giornaliero (Fig. 2) non presentavano differenze significative.

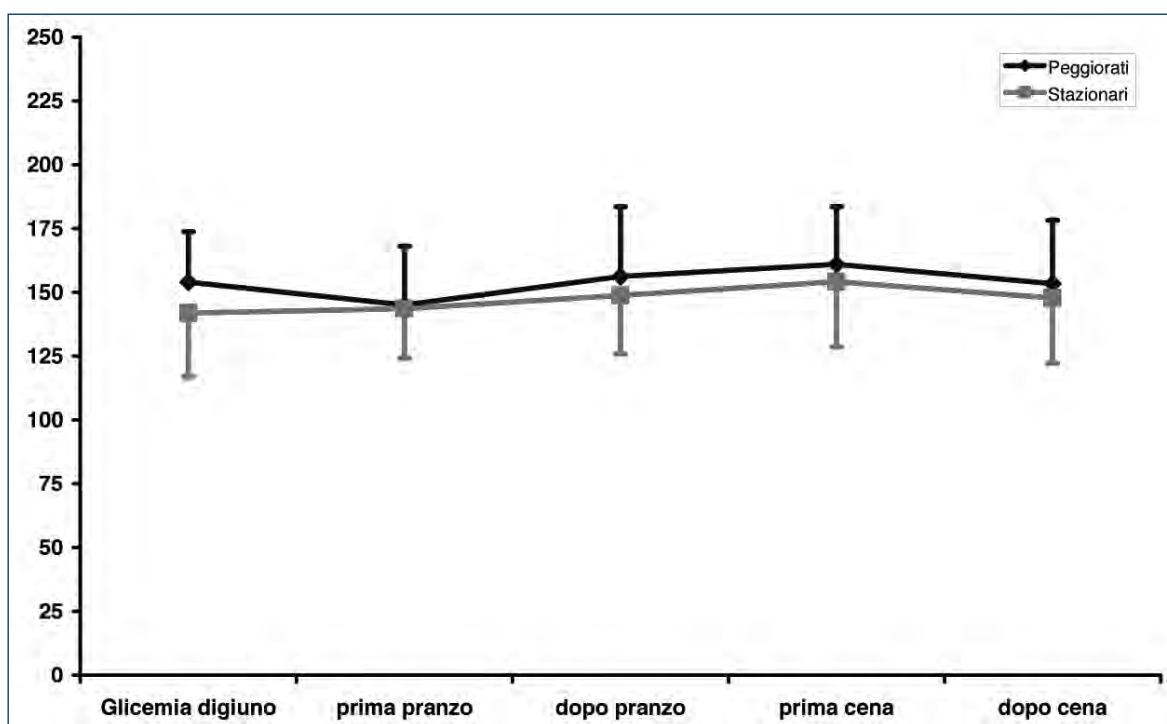
Il compenso glicemico del periodo di follow-up non era in alcun modo associato alla evoluzione della RD. Il passaggio dalla terapia con NPH a terapia con CSII o MDI si traduceva in un miglioramento significativo sia del compenso che della variabilità glicemica. In particolare dopo 2 anni di follow-up si è avuta una riduzione di  $HbA_{1c}$  pari allo 0,55% nei soggetti trattati con microinfusore e 0,49% nei soggetti in terapia con glargine. Inoltre il compenso era associato anche ad una riduzione significativa del fabbisogno insulinico. Inoltre il passaggio

**Tab. II.** Caratteristiche cliniche e variabilità glicemica dei pazienti con e senza progressione della retinopatia diabetica (RD).

	RD peggiorata	RD stazionaria	p
N.	24	34	
Sesso (M/F)	6/18	15/19	0,13
Età (anni)	$29,12 \pm 8,21$	$21,03 \pm 7,15$	0,001
Durata diabete (anni)	$15,33 \pm 6,86$	$10,23 \pm 5,22$	0,003
Terapia CSII (%)	11 (42,3)	15 (57,7)	0,89
MDI (%)	13 (40,6)	19 (59,4)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$22,77 \pm 3,66$	$22,30 \pm 2,50$	0,55
UI/kg/die insulina – iniziale	$0,79 \pm 0,17$	$0,85 \pm 0,20$	0,21
UI/kg/die insulina – follow-up 2 anni	$0,67 \pm 0,16$	$0,78 \pm 0,16$	0,01
$HbA_{1c}$ iniziale (%)	$8,74 \pm 0,98$	$8,18 \pm 0,86$	0,03
$HbA_{1c}$ follow-up 2 anni (%)	$7,92 \pm 1,01$	$7,87 \pm 0,85$	0,85
Glicemia media (mg/dl)	$158,8 \pm 17,1$	$150,5 \pm 18,6$	0,08
MAGE (mg/dl)	$125,9 \pm 13,9$	$118,3 \pm 16,3$	0,07
ADRR	$12,3 \pm 2,75$	$11,8 \pm 2,79$	0,48
Glicemia a digiuno (mg/dl)	$152,4 \pm 19,8$	$141,9 \pm 24,9$	0,10
Glicemia prima di pranzo (mg/dl)	$144,7 \pm 23,1$	$143,6 \pm 19,4$	0,84
Glicemia dopo pranzo (mg/dl)	$156,1 \pm 27,3$	$148,8 \pm 22,9$	0,28
Glicemia prima cena (mg/dl)	$160,3 \pm 22,7$	$154,1 \pm 25,5$	0,35
Glicemia dopo cena (mg/dl)	$153,3 \pm 24,7$	$147,8 \pm 25,5$	0,42

I dati sono espressi come media  $\pm$  DS o come n. (%).

MAGE = media ampiezza escursione glicemica; ADRR = Average Daily Risk Range.

**Fig. 2.** Profilo glicemico medio giornaliero nei pazienti con e senza progressione della retinopatia.

dalla terapia con NPH a terapia con CSII o MDI non determinava differenze significative per quanto concerne incremento ponderale ed episodi ipoglicemici.

## CONCLUSIONI

La terapia con microinfusore o la terapia multiiniettiva con glargine rispetto allo schema multiiniettivo classico con insulina NPH bed time ha comportato un significativo miglioramento sia del compenso che della variabilità glicemica. Il trattamento con CSII rispetto a quello con glargine sembra centrare con maggiore efficacia entrambi gli obiettivi di un controllo glicemico ottimale: abbassare i livelli di emoglobina glicata e ridurre la variabilità glicemica <sup>67</sup>. Per tali motivi, in pazienti con diabete di tipo 1 ben selezionati, il trattamento con CSII appare la modalità terapeutica più valida per raggiungere e mantenere la normoglicemia.

Il peso della variabilità glicemica quale fattore di rischio, assieme ai livelli di HbA<sub>1c</sub>, per lo sviluppo delle complicanze diabetiche risulta ancora da chiarire. È possibile che un incremento della variabilità glicemica possa rivestire il ruolo di concausa e spiegare in parte un'evoluzione più rapida delle complicanze.

I risultati che emergono dal presente studio oltre a confermare come durata del diabete e compenso glicemico sono i fattori più importanti associati alla progressione della RD, mettono in risalto un peso assai modesto della variabilità glicemica. La progressione della RD era associata in modo significativo solo al compenso glicemico più scadente all'inizio del periodo di osservazione e non ai livelli di emoglobina glicata durante il periodo di follow-up. Questo è il concetto di "memoria metabolica" già proposto che fa ipotizzare come un controllo glicometabolico ottimale è capace di ridurre l'incidenza della RD, così come un compenso metabolico scadente, è capace di predirne la progressione <sup>48</sup>.

In conclusione il nostro studio ribadisce che la prevenzione delle complicanze croniche del diabete impone la necessità di raggiungere gli obiettivi di un buon controllo glicemico sin dagli esordi del diabete per ottenere maggiori benefici.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. *The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1486-90.
- <sup>2</sup> Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. *The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes*. Diabetes Care 2007;30:263-9.
- <sup>3</sup> The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 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 1983;329:977-86.
- <sup>4</sup> The Writing Team for the Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (EDIC). *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*. JAMA 2002;287:2563-9.
- <sup>5</sup> Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Donder-Frederick L, Clarke W. *Evaluation of a new measure blood glucose variability in diabetes*. Diabetes Care 2006;29:2433-8.
- <sup>6</sup> Pickup J, Mattock M, Kerry S. *Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials*. Br Med J 2002;324:705-8.
- <sup>7</sup> Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. *Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability*. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:232-7.
- <sup>8</sup> Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. *Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes*. Diabetic Medicine 2007;24:582-6.

# P91. Elevata prevalenza della colonizzazione da parte di *Arcobacter* spp. in soggetti asintomatici con diabete di tipo 2

G.T. Russo, G. Perdichizzi, M.T. Fera\*, E. Camera\*, A. Orlando, A. Giandalia, V.F. Ruffa, M. Previti, D. Cucinotta

Dipartimento di Medicina Interna, \* Dipartimento di Patologia e Microbiologia Sperimentale, Università di Messina

## PREMESSE

Gli *Arcobacter* sono stati isolati per la prima volta da feti bovini nel 1977 da Ellis et al.<sup>1</sup> e denominati *Campylobacter cryaerophila* per la loro morfologia e la capacità di crescita a 25°C. Il genere *Arcobacter* è composto da specie non patogene e da altre potenzialmente patogene, come *A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, *A. skirrowii*, *A. cibarius*<sup>2</sup>. Nell'uomo, sono state infatti descritte infezioni da *Arcobacter* spp., e, in particolare, questi patogeni sono stati isolati da feci di pazienti con diarrea ed in alcuni casi di setticemia<sup>3-9</sup>. Per tutte queste infezioni è stata suggerita una probabile origine alimentare, anche se il ruolo di altre vie di trasmissione nell'epidemiologia dell'*Arcobacter* non è stato ancora chiarito.

Anche l'acqua potrebbe giocare un ruolo rilevante nella trasmissione dell'infezione da *Arcobacter* spp., soprattutto alla luce dell'elevata prevalenza con cui questi potenziali patogeni sono stati isolati da campioni di feci animali<sup>10</sup>.

Tuttavia, gli studi epidemiologici sulla presenza di *Arcobacter* spp. in soggetti sani sono del tutto limitati<sup>11</sup>, ed in particolare non vi è alcuno studio sulla colonizzazione da parte di *Arcobacter* spp. in soggetti asintomatici in Italia. Inoltre, nell'area dello Stretto di Messina, è stata recentemente dimostrata l'esistenza di una riserva ambientale di questo patogeno, la cui virulenza è stata evidenziata in vitro<sup>12-14</sup>.

Poiché i soggetti diabetici di tipo 2 sembrano particolarmente suscettibili all'infezione da parte di patogeni correlati al genere *Arcobacter*, come l'*Helicobacter pylori*<sup>15</sup>, lo scopo dello studio è stato quello di indagare la prevalenza ed il significato clinico della colonizzazione di *Arcobacter* spp. su campioni di feci di un gruppo di pazienti asintomatici con e senza diabete di tipo 2 nell'area dello Stretto di Messina.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati reclutati 100 soggetti senza evidenza di patologie gastrointestinali consecutivamente afferenti all'ambulatorio di Malattie Metaboliche dell'Università di Messina. Di questi, 99 (38 con e 61 senza diabete di tipo 2) hanno acconsentito a partecipare allo studio. Mediante un questionario anamnestico standardizzato sono state raccolte informazioni cliniche e sullo stile di vita. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita medica ed in tutti



**Tab. I.** Caratteristiche della popolazione in studio in base alla presenza del diabete mellito di tipo 2.

	Soggetti con diabete di tipo 2	Soggetti senza diabete di tipo 2	p
N.	38	61	
Sesso M n. (%)	21 (55,3)	33 (54)	-
Età (anni)	63,1 ± 9,3	54,3 ± 7,2	< 0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,5 ± 4,3	27,1 ± 2,9	0,001
Circonferenza vita (cm)	98,3 ± 9,2	91,6 ± 9,8	0,001
Livello socio/culturale medio basso n. (%)	30 (78,9)	40 (65,6)	-
Livello socio/culturale medio-alto n. (%)	8 (21,0)	21 (34,4)	-
Ipertensione n. (%)	20 (52,6)	25 (41,0)	-
Durata diabete	10,9 ± 8,8	-	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	146,7 ± 49,3	90,8 ± 6,3	< 0,0001
HbA <sub>1c</sub> (%)*	7,06 ± 1,34	-	-
Colesterolo totale (mg/dl)	178,5 ± 37,9	199,4 ± 27,0	0,001
Colesterolo LDL (mg/dl)	104,1 ± 41,2	123,6 ± 28,0	0,006
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,7 ± 9,4	54,4 ± 10,4	0,008
Trigliceridi (mg/dl)	132,6 ± 50,2	110,7 ± 50,6	0,04
Fumo n. (%)	15 (39,5)	13 (21,3)	0,05
Dispepsia n. (%)	8 (21,0)	9 (14,7)	-
Stipsi n. (%)	5 (13,1)	7 (11,5)	-
Diarrea n. (%)	1 (2,6)	1 (1,6)	-
Positività coltura per <i>Arcobacter</i> spp. n. (%)	3 (7,9)	0	-
Positività PCR per <i>Arcobacter</i> spp n. (%)	31 (81,6)	15 (24,6)	0,001

I dati sono n., % e medie ± DS. Sono presenti solo i valori di p significativi.  
PA = pressione arteriosa; HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicosilata.  
\* Disponibile solo per i pazienti diabetici.

sono stati misurati peso, BMI, e pressione arteriosa. I comuni parametri di laboratorio sono stati dosati con metodiche standardizzate. Di tutti i pazienti sono stati raccolti campioni di feci per la ricerca colturale e molecolare di *Arcobacter* spp. La ricerca colturale è stata eseguita inoculando i campioni opportunamente trattati in terreni selettivi per la crescita di *Arcobacter* spp. La tipizzazione fenotipica delle colonie presuntive effettuata mediante test morfologici e biochimici è stata confermata dalla PCR su DNA opportunamente estratto dai campioni di feci, con l'utilizzazione di primers specifici per l'identificazione di *A. butzleri*, *A. cryaerophilus* e *A. skirrowii*. Tutti i prodotti di PCR risultati positivi sono stati poi confermati mediante sequenziamento <sup>11</sup>.

## RISULTATI

In generale, i pazienti diabetici presentavano un discreto compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> media di 7,1%), nonostante una durata media della malattia di circa 11 anni. I pazienti diabetici avevano, in media, un'età maggiore (p < 0,0001) e valori più elevati di BMI, circonferenza vita, glicemia a digiuno (p < 0,01 per tutte le comparazioni), e trigliceridi (p = 0,04), oltre

ad una maggiore percentuale di fumatori ( $p = 0,05$ ) rispetto ai controlli, mentre i livelli di colesterolo totale, LDL-C e HDL-C erano maggiori in questi ultimi ( $< 0,01$ , tutti) (Tab. I). Non vi erano invece differenze significative nel livello socio-culturale e nella presenza di ipertensione arteriosa. In generale, in questa popolazione, abbiamo riscontrato un'elevata prevalenza della colonizzazione con *Arcobacter* spp. (49,5% dei casi). In particolare, all'esame colturale, sono stati isolati 3 casi positivi (tutti tra i pazienti): di questi, uno era positivo per *A. butzleri*, un altro per *A. cryaerophilus* ed il terzo per entrambi. Con la tecnica molecolare, la positività per *Arcobacter* spp. è stata riscontrata in 31 pazienti diabetici (81,6%) e 15 controlli (24,6%;  $p < 0,01$ ), nonostante non vi fossero differenze nella prevalenza, in genere bassa, di sintomi gastrointestinali (dispepsia, stipsi e diarrea) tra i due gruppi.

## CONCLUSIONI

I nostri dati indicano che l'elevato riscontro di *Arcobacter* spp. nelle acque dello Stretto di Messina si traduce in un'elevata prevalenza di colonizzazione in soggetti asintomatici. I pazienti diabetici di tipo 2 sembrano esposti ad un rischio nettamente maggiore di infezione da parte di questo patogeno emergente.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Ellis WA, Neill SD, O'Brien JJ, Ferguson HW, Hanna J. *Isolation of Spirillum/Vibrio-like organisms from bovine fetuses*. Vet Rec 1977;100:451-2.
- <sup>2</sup> Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J. *Revision of Campylobacter, Helicobacter, and Wolinella taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of Arcobacter gen. nov.* Int J Syst Bacteriol 1991;41:88-103.
- <sup>3</sup> Lerner J, Brumberger V, Preac-Mursic V. *Severe diarrhea associated with Arcobacter butzleri*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:660-2.
- <sup>4</sup> Mansfield LP, Forsythe SJ. *Arcobacter butzleri, A. skirrowii and A. cryaerophilus - potential emerging human pathogens*. Rev Med Microbiol 2000;11:161-70.
- <sup>5</sup> Prouzet-Mauléon V, Labadi L, Bouges N, Ménard A, Mégraud F. *Arcobacter butzleri: underestimated enteropathogen*. Emerg Infect Dis 2006;12:307-9.
- <sup>6</sup> Vandamme P, Pugina P, Benzi G, Van Etterijck R, Vlaes L, Kersters K, et al. *Outbreak of recurrent abdominal cramps associated with Arcobacter butzleri in an Italian school*. J Clin Microbiol 1992;30:2335-7.
- <sup>7</sup> Vandenberg O, Dediste A, Houf K, Ibekwem S, Souayah H, Cadranel S, et al. *Arcobacter species in humans*. Emerg Infect Dis 2004;10:1863-7.
- <sup>8</sup> Woo PC, Chong KT, Leung K, Que T, Yuen K. *Identification of Arcobacter cryaerophilus isolated from a traffic accident victim with bacteremia by 16S ribosomal RNA gene sequencing*. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40:125-7.
- <sup>9</sup> Wybo I, Breynaert J, Lauwers S. *Isolation of Arcobacter skirrowii from a patient with chronic diarrhea*. J Clin Microbiol 2004;42:1851-2.
- <sup>10</sup> Fera MT, Maugeri TL, Gugliandolo C, Beninati C, Giannone M, La Camera E, et al. *Detection of Arcobacter spp. in the coastal environment of the Mediterranean Sea*. Appl Environ Microbiol 2004;70:1271-6.
- <sup>11</sup> Maugeri TL, Gugliandolo C, Carbone M, Caccamo D, Fera MT. *Isolation of Arcobacter spp. from a brackish environment*. New Microbiol 2000;23:143-9.
- <sup>12</sup> Maugeri TL, Carbone M, Fera MT, Irrera GP, Gugliandolo C. *Distribution of potentially pathogenic bacteria as free living and plankton associated in a marine coastal zone*. J Appl Microbiol 2004;97:354-61.
- <sup>13</sup> Houf K, Stephan R. *Isolation and characterization of the emerging foodborn pathogen Arcobacter from human stool*. J Microbiol Methods 2007;68:408-13.
- <sup>14</sup> Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G. *Gastric infection by Helicobacter pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects*. New Microbiol 1996;19:149-54.

## P92. Livelli plasmatici di resistina e proteina C-reattiva nelle donne: ruolo del diabete di tipo 2 e della menopausa

G.T. Russo, A. Giandalia, E. Romeo, F. Fallanca, L. Giorgianni, A. Mirto, P. Villari, R. Zingale, A. Di Benedetto, D. Cucinotta

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina*

### PREMESSE

Il diabete di tipo 2 è un potente fattore di rischio per malattie cardiovascolari (CVD), anche nelle donne <sup>1-3</sup>. Infatti, mentre le donne sembrano, in genere, protette nei confronti della CVD, grazie all'effetto degli estrogeni <sup>4-6</sup>, quelle affette da diabete di tipo 2 sembrano aver perso tale "vantaggio estrogenico", presentando una morbilità e mortalità CVD di 2-3 volte maggiore rispetto alle non diabetiche, anche prima della menopausa <sup>7-9</sup>. L'iperglicemia da sola non spiega tale eccesso di rischio e numerose evidenze suggeriscono come l'infiammazione cronica sistemica giochi un ruolo cruciale in tutte le fasi del processo aterosclerotico, costituendo il terreno patogenetico che accomuna obesità, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2. Numerosi studi epidemiologici hanno infatti dimostrato la forte associazione tra rischio CVD e marker di flogosi <sup>10</sup>, tanto che oggi l'aterosclerosi viene considerata una malattia infiammatoria cronica.

Tra i marcatori noti, in particolare, la proteina C-reattiva (PCR), una proteina della fase acuta principalmente prodotta dal fegato, è stata associata all'insulino-resistenza, al diabete di tipo 2 ed all'aterosclerosi, anche nelle donne <sup>11 12</sup>.

Più controverso è invece il ruolo della resistina, una citochina prodotta dagli adipociti, che deve il nome alla sua capacità di indurre insulino-resistenza negli animali di laboratorio <sup>13</sup>. Tuttavia, nell'uomo, il ruolo della resistina nell'insulino-resistenza e nell'obesità non è stato ancora dimostrato in maniera univoca. Infatti alcuni autori hanno riportato un'associazione tra i livelli di resistina, obesità viscerale <sup>14</sup> e diabete di tipo 2 <sup>15</sup>, mentre altri non hanno riscontrato queste associazioni <sup>16</sup>. Sembra inoltre che l'associazione della resistina con vari marcatori di rischio CVD, tra cui i parametri della sindrome metabolica, sia legata al sesso: in uno studio condotto su soggetti obesi non diabetici, la resistina correlava positivamente con peso, massa grassa, glicemia, trigliceridemia e PCR nelle donne mentre negli uomini è stata osservata una correlazione significativa solo con glicemia e livelli di PCR <sup>17</sup>. Al contrario, in uno studio condotto su un gruppo di donne con e senza diabete, i livelli di resistina non differivano significativamente tra i due gruppi e la resistina correlava con i parametri antropometrici, ma non con il grado di insulino-resistenza <sup>18</sup>.

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di esplorare le relazioni tra infiammazione cronica sistemica, diabete, menopausa e parametri antropometrici, valutando i livelli plasmatici di PCR e di resistina in un gruppo di donne con e senza diabete mellito di tipo 2.

## PAZIENTI E METODI

Hanno partecipato allo studio 80 donne affette da diabete mellito di tipo 2 ed 80 donne di controllo, appaiate per età (52 vs. 51 anni,  $p > 0,05$ ), menopausa (37 pre- e 43 post-menopausa in ciascun gruppo) e durata della menopausa (9 anni in media entrambi i gruppi), reclutate tra i soggetti afferenti all'ambulatorio di Malattie Metaboliche del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Messina e tra volontarie sane. Criteri di esclusione validi per tutte le donne partecipanti allo studio sono stati: l'uso di qualsiasi terapia estroprogestinica e la presenza di CVD. In tutte le partecipanti sono stati misurati, con metodiche standard, la pressione arteriosa (PA), l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) e la circonferenza vita. Tutte le partecipanti sono state sottoposte a prelievo venoso a digiuno, ed i campioni di plasma/siero sono stati conservati a  $-80^{\circ}\text{C}$  fino al momento della misurazione dei parametri in studio. In tutte le partecipanti sono stati dosati i comuni parametri di laboratorio, il profilo lipidico (colesterolo tot, LDL-C, HDL-C, trigliceridi, LDL-C/HDL-C) e glucidico (glicemia e  $\text{HbA}_{1c}$ ). I livelli di PCR sono stati dosati con un test ad alta sensibilità (Dade Behring Inc., Deerfield, Illinois)<sup>19</sup>; quelli di resistina con il metodo ELISA (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota)<sup>20</sup>. Il dosaggio dei livelli di PCR, resistina, lipidi e lipoproteine è stato eseguito presso il *Lipid Metabolism Laboratory, Human Nutrition Research Center on Aging* at Tufts University, Boston. Il grado di insulino-resistenza è stato calcolato con il metodo  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$ <sup>21</sup>. I dati sono stati valutati con l'ausilio del programma statistico SPSS vers. 11.1 per Windows. I risultati sono espressi come medie  $\pm$  deviazione standard (DS) e numero di casi (%). Per confrontare i soggetti diabetici e non diabetici è stato utilizzato il test chi-quadrato ( $\chi^2$ ) per misure categoriche. Per confrontare le variabili continue è stato utilizzato il test ANOVA. È stato considerato significativo un valore di  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

### *Caratteristiche della popolazione in studio*

Le caratteristiche cliniche delle partecipanti allo studio sono riportate nella Tabella I. In generale, le donne con diabete di tipo 2 avevano BMI e circonferenza vita maggiori rispetto a quelle di controllo ( $p < 0,0001$ , entrambi), oltre ad avere valori più elevati di pressione arteriosa sistolica e diastolica, glicemia ( $p < 0,0001$ , tutti) e insulinemia a digiuno ( $p > 0,05$ ), mentre non è stata trovata alcuna differenza tra i due gruppi nelle concentrazioni di creatinina. Le donne diabetiche mostravano il tipico pattern lipidico associato, in generale, agli stati di insulino-resistenza, con concentrazioni maggiori di trigliceridi ( $p = 0,001$ ) e rapporto LDL/HDL ( $p = 0,01$ ), e livelli più bassi di HDL-C ( $p < 0,0001$ ), rispetto alle donne non diabetiche. Al contrario non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei livelli di colesterolo totale T e LDL-C tra i due gruppi ( $p > 0,05$ ).

**Tab. I.** Caratteristiche cliniche della popolazione in studio.

	Controlli	Donne diabetiche	p
N.	80	80	-
Durata menopausa (anni)	9,35 ± 8,27	8,59 ± 6,67	-
Età (anni)	50,61 ± 10,56	52,03 ± 9,70	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,47 ± 5,34	32,38 ± 6,91	< 0,0001
Circonferenza vita (cm)	88,67 ± 14,34	99,71 ± 12,58	< 0,0001
PA sistolica (mmHg)	121,84 ± 12,69	131,5 ± 18,01	0,0001
PA diastolica (mmHg)	72,24 ± 8,26	78,75 ± 8,88	< 0,0001
Glicemia (mg/dl)	97,11 ± 5,22	160,54 ± 47,16	< 0,0001
HbA1c (%)	-	7,36 ± 1,49	-
Insulinemia (mU/l)	13,49 ± 16,95	16,62 ± 11,16	-
Colesterolo totale (mg/dl)	192,75 ± 29,36	190,86 ± 29,44	-
Colesterolo LDL (mg/dl)	125,5 ± 28,59	124,46 ± 27,23	-
Colesterolo LDL/colesterolo HDL	2,21 ± 0,71	2,98 ± 2,79	0,02
Colesterolo HDL (mg/dl)	56,22 ± 11,71	47,35 ± 13,58	0,0004
Trigliceridi (mg/dl)	88,23 ± 37,72	120,79 ± 78,24	0,0001
Creatinina (mg/dl)	0,84 ± 0,10	0,84 ± 0,11	-
Resistina (ng/ml)	10,07 ± 3,75	9,51 ± 3,35	-
PCR (mg/l)	2,68 ± 4,11	5,93 ± 7,66	0,001

I dati sono n, medie ± DS. Sono presentati solo i valori di p significativi.

**Livelli di PCR e resistina**

Le donne diabetiche presentavano livelli di PCR significativamente più elevati rispetto alle donne di controllo ( $p = 0,001$ ), mentre non sono state riscontrate differenze significative nei livelli di resistina tra i due gruppi ( $p > 0,05$ ) (Tab. I). La menopausa non influenzava le concentrazioni di PCR e resistina (Tab. II). Infatti, i livelli di PCR erano più elevati nelle donne diabetiche rispetto ai controlli; anche paragonando le donne in pre- con quelle in post-menopausa ( $p = 0,004$  e  $p = 0,08$ , rispettivamente); i livelli di resistina non mostravano

**Tab. II.** Livelli plasmatici di PCR e resistina nelle donne con e senza diabete di tipo 2, in base alla menopausa.

	Controlli	Donne diabetiche	p
Pre-menopausa			
N	37	37	
Resistina (ng/ml)	9,71 ± 2,92	9,63 ± 3,41	-
PCR (mg/l)	2,48 ± 3,98	7,12 ± 8,77	0,004
Post-menopausa			
N	43	43	
Resistina (ng/ml)	10,38 ± 4,34	9,4 ± 3,33	-
PCR (mg/l)	2,85 ± 4,26	4,91 ± 6,48	0,08

I dati sono n, medie ± DS. Sono presentati solo i valori di p significativi.

differenze significative. Considerando separatamente le donne con e senza diabete, la menopausa non mostrava un'influenza significativa sui livelli di PCR e di resistina (Tab. II). Nella popolazione totale i livelli di PCR correlavano significativamente con BMI, circonferenza vita, glicemia, insulinemia, HDL-C, con il grado di insulino-resistenza ( $\text{HOMA}_{\text{IR}}$ ) ( $p < 0,01$ , tutte) e con la resistina ( $p = 0,03$ ). Queste correlazioni erano significative nelle donne diabetiche, mentre in quelle di controllo la PCR correlava solo con il BMI ( $p = 0,002$ ). In generale, i livelli di resistina correlavano significativamente con la PCR ( $p = 0,03$ ) e la concentrazione di creatinina ( $p < 0,01$ ), ma la correlazione con la PCR si perdeva nelle donne di controllo.

## CONCLUSIONI

In conclusione il nostro studio conferma l'associazione positiva tra infiammazione cronica sistemica e diabete. I nostri dati preliminari sembrano confermare l'associazione della PCR con l'obesità e il grado di insulino-resistenza nelle donne diabetiche di tipo 2. Al contrario, sembra che, nelle donne con diabete, la resistina si associ più al grado di infiammazione che all'obesità ed all'insulino-resistenza.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> National Diabetes Fact Sheet. *General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2000*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention 2002.
- <sup>2</sup> Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study*. Diabetes Care 1979;2:120-6.
- <sup>3</sup> Donahue RP, Orchard TJ. *Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective*. Diabetes Care 1992;15:1141-55.
- <sup>4</sup> Raza J, Reinhart R, Movahed A. *Ischemic heart disease in women and the role of hormone therapy*. Int J Cardiol 2004;96:7-19.
- <sup>5</sup> Barrett-Connor E. *Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture*. Circulation 1997;95:252-64.
- <sup>6</sup> Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, et al. *Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association*. Circulation 2001;104:499-503.
- <sup>7</sup> Kannel WB, Wilson PW. *Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage*. Arch Intern Med 1995;155:57-61.
- <sup>8</sup> Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. *Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study*. J Am Med Assoc 1991; 265:627-31.
- <sup>9</sup> Sowers JR. *Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women*. Arch Intern Med 1998;158:617-21.
- <sup>10</sup> Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation 2002;105:1135-43.
- <sup>11</sup> Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2001;286:327-34.
- <sup>12</sup> Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med 2000;342:836-43.
- <sup>13</sup> Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature 2001;409:307-12.
- <sup>14</sup> Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan G, et al. *Increased serum resistin in adults with prader-will syndrome is related to obesity and not to insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4335-40.
- <sup>15</sup> Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. *Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:64-8.
- <sup>16</sup> Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. *Serum adiponectin, resistin levels and non alcoholic fatty liver disease in obese children*. Endocrine J 2005;52:519-24.
- <sup>17</sup> de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Perez Castrillon JL, et al. *Relation of resistin levels with car-*

*diovascular risk factors and insulin resistance in non-diabetes obese patients.* Diabetes Res Clin Pract 2009;84:174-8.

- <sup>18</sup> Tsiotra PC, Tsigos C, Anastasiou E, Yfanti E, Boutati E, Souvatzoglou E, et al. *Peripheral mononuclear cell resistin mRNA expression is increased in type 2 diabetic women.* Mediators Inflamm 2008;2008:892864.
- <sup>19</sup> Loucks EB, Sullivan LM, Hayes LJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Vasan RS, et al. *Association of educational level with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study.* Am J Epidemiol 2006;163:622-8.
- <sup>20</sup> Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al.; Framingham Heart Study. *Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study.* Circulation 2003;107:1486-91.
- <sup>21</sup> Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia 1985;28:412-9.



## P93. Trattamento con iloprost in infusione continua nel piede diabetico vascolare

M.S. Grimaldi, A. Ciavarella

*UO Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "S. Orsola-Malpighi" di Bologna*

### INTRODUZIONE

Il rischio di arteriopatia periferica degli arti inferiori risulta notevolmente aumentato nei pazienti diabetici. Per molto tempo il piede diabetico è stato affrontato con un'indicazione prevalentemente demolitiva; il trattamento con iloprost e le nuove tecniche di rivascolarizzazione distale, hanno modificato la prognosi di questi pazienti riducendo sensibilmente la frequenza delle amputazioni di arto. Il trattamento infusionale con iloprost viene spesso praticato in regime di Day Hospital evitando lunghi periodi di degenza e costi ospedalieri insostenibili. La possibilità di trattare con iloprost alcuni pazienti con ischemia critica al proprio domicilio era già stata sperimentata con successo utilizzando una "home pump" ad elastomeri; in tale studio era emersa la stabilità del farmaco in diluizione durante tutto il periodo di trattamento.

### MATERIALI E METODI

Abbiamo utilizzato per il nostro studio una pompa ad elastomeri della capacità di 250 ml con erogazione continua di 2,0 ml/h. Cinque fiale di iloprost da 50 mcg sono stati diluiti in 250 ml di soluzione fisiologica ottenendo così una infusione di 48 mcg di iloprost in 24 ore per 5 giorni consecutivi. Alla fine dei 5 giorni il paziente ritornava presso la nostra struttura per ricaricare la pompa. Tutti i pazienti, prima del trattamento domiciliare, venivano testati con lo schema di induzione della durata di 2-3 giorni. Se la tolleranza al farmaco era ben stabilizzata, veniva impiegata la pompa ad elastomeri.

Sono stati trattati nell'arco dell'anno 10 pazienti diabetici di età compresa tra 40 e 75 anni con ischemia critica e con segni i segni clinici del piede diabetico ischemico. Cinque pazienti presentavano lesioni ischemico-necrotiche distali. Il dolore a riposo era presente in 7 pazienti, anche se è stato se tale dato è stato giudicato scarsamente indicativo trattandosi di pazienti diabetici con neuropatia periferica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame eco-color-Doppler, misurazione degli indici di Winsor ed ossimetria transcutanea prima del trattamento ed ogni 5 giorni fino alla stabilizzazione del quadro clinico.

Come parametro di efficacia è stato valutato l'indice di Winsor, l'entità del dolore a riposo e l'evoluzione delle lesioni trofiche. Tutti i pazienti da noi trattati, per i dati angiografici o per le condizioni cliniche locali o generali, erano esclusi da un percorso chirurgico o da un trattamento endovascolare.

## RISULTATI

Tutti i pazienti sono stati trattati per un periodo di 6-8 settimane senza effetti collaterali significativi ed in nessun caso si sono verificati malfunzionamenti della pompa elastomerica. La stabilizzazione clinica del quadro morboso è stata ottenuta in tutti i pazienti.

Si è avuto un miglioramento complessivo nel 60% dei pazienti trattati. L'indice di Winsor si è incrementato del 17%. Il dolore a riposo, presente solo in un numero limitato di pazienti, si è risolto entro 20 giorni di trattamento. Nei pazienti con lesioni necrotiche distali si è ottenuta una netta demarcazione della necrosi e si è successivamente provveduto ad una amputazione minima.

I dati ossimetrici hanno indicato un miglioramento del run-off distale.

## CONCLUSIONI

Il trattamento domiciliare mediante pompa elastomerica, nei pazienti che hanno superato il periodo di induzione, non comporta alcun rischio ed è ben accettato dai pazienti.

I risultati sono confortanti; i dati ossimetrici rilevati durante il periodo di trattamento, l'indice di Winsor e i risultati clinici ottenuti confermano l'efficacia e la tollerabilità dell'iloprost nei pazienti diabetici.