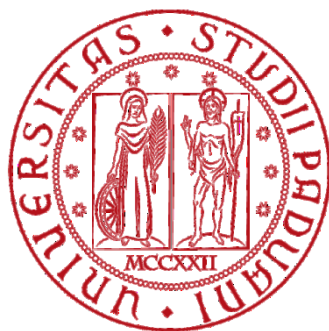




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED

Direttore: prof. Roberto Vettor

U.O.C. Malattie del Metabolismo

Direttore: prof. Angelo Avogaro

TESI DI LAUREA

**L'EFFETTO DEL LOCKDOWN DA COVID-19 SUL
CONTROLLO GLICO-METABOLICO IN PAZIENTI
AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 2. ESPERIENZA
DEL SERVIZIO DI DIABETOLOGIA DELL'AZIENDA
OSPEDALIERA-UNIVERSITÀ DI PADOVA**

Relatrice: Prof.ssa Saula Vigili de Kreutzenberg

Correlatore: Dott. Riccardo Maria Pollis

Laureanda: Sofia Balzani

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. Diabete Mellito	5
1.1.1. Definizione	5
1.1.2. Epidemiologia del diabete mellito	6
1.1.3. Eziopatogenesi e fisiopatologia del diabete mellito tipo 2	7
1.1.4. Fattori di rischio per diabete mellito tipo 2	8
1.1.5. Diagnosi	9
1.1.6. Segni e sintomi	9
1.1.7. Condizioni cliniche associate	10
1.1.8. Complicanze acute e croniche	12
1.1.9. Terapia	14
1.2. La pandemia di SARS-CoV-2	14
1.3. Gestione del diabete durante la pandemia	16
2. SCOPO DELLO STUDIO	21
3. MATERIALI E METODI	23
3.1. Comitato etico	23
3.2. Modello di studio	23
3.3. Popolazione in studio	23
3.4. Raccolta dati	23
3.4.1. Informazioni di carattere generale e parametri antropometrici	24
3.4.2. Esami bioumorali	24
3.4.3. Terapia antidiabetica	25
3.4.4. Altre terapie	25
3.5. Analisi statistica	26

4. RISULTATI	27
4.1. Caratteristiche del campione esaminato	27
4.1.1. Caratteristiche demografiche e antropometriche alla visita pre-lockdown	27
4.1.2. Parametri bioumorali alla visita pre-lockdown	29
4.2. Confronto dei valori medi relativi alle caratteristiche dei 375 pazienti rilevati alla visita pre-lockdown e alla prima visita di controllo post-lockdown	30
4.3. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base al sesso	32
4.4. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base in base all'età <65 vs ≥ 65 anni	33
4.5. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base in base al controllo glicemico	35
4.6. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base alla condizione di obesità	37
4.7. Confronto dei valori medi relativi alle caratteristiche rilevate alla prima e seconda visita di controllo post-lockdown	40
4.8. Terapia farmacologica antidiabetica e altre terapie	41
4.9. Soggetti che hanno effettuato le visite post-lockdown in telemedicina	43
5. DISCUSSIONE	49
6. CONCLUSIONI	55
BIBLIOGRAFIA	57

RIASSUNTO

Introduzione

La pandemia da Covid-19 ha inevitabilmente influenzato la gestione delle malattie croniche, come il diabete mellito. In letteratura i dati relativi all'impatto del lockdown sul diabete mellito tipo 2 sono limitati e non univoci.

Scopo dello studio

L'obiettivo del presente studio è quello di analizzare l'impatto del lockdown sul controllo glico-metabolico di pazienti affetti da diabete tipo 2 (DM2), regolarmente afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova. I principali parametri antropometrici e bioumorali sono stati confrontati prima e dopo il periodo di confinamento.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio i pazienti DM2 che hanno eseguito almeno una visita diabetologica nel periodo compreso tra il giorno 07/01/2020 e il giorno 06/03/2020 e che hanno proseguito con le visite di routine dal mese di maggio 2020, per un massimo di due visite, fino al 31/01/2022. In totale, sono stati arruolati 375 pazienti, dei quali sono state raccolte informazioni demografiche, antropometriche e i principali parametri bioumorali. Sono state inoltre registrate la terapia antidiabetica e le terapie cardiovascolari in atto. Di tali parametri sono stati eseguiti i confronti tra periodo pre-lockdown e post-lockdown. Ulteriori analisi di confronto hanno preso in considerazione sottogruppi distinti per sesso, età (< 65 anni), BMI (< 30) e controllo glicemico ($HbA1c < 53$ mmol/mol). I medesimi parametri sono stati analizzati in un piccolo sottogruppo di pazienti ($n=25$) che hanno usufruito della telemedicina.

Risultati

Considerando tutti i 375 pazienti arruolati, dopo il periodo di lockdown abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del peso, del BMI, dei valori di HbA1c e dei valori di colesterolo totale e LDL e un lieve ma significativo incremento della creatinina. Non abbiamo riscontrato variazioni significative dei diversi parametri indagati tra i sessi, ad eccezione dei valori di colesterolo totale,

LDL e delle gammaGT, che risultavano ridotti solamente negli uomini. Il miglioramento dell'emoglobina glicata era evidente solamente nel gruppo di soggetti con HbA1c basale ≥ 53 mmol/mol, mentre i soggetti con HbA1c < 53 mmol/mol presentavano un lieve ma significativo peggioramento. Inoltre, il miglioramento dell'emoglobina glicata risultava più evidente nei pazienti non obesi.

Per quanto riguarda l'età, il sottogruppo di pazienti di età < 65 anni non ha mostrato differenze significative tra la visita pre- e la visita post-lockdown per nessuno dei parametri studiati, mentre queste si osservavano nel sottogruppo di pazienti di età ≥ 65 anni,

Infine, anche nei pazienti che hanno usufruito della visita in modalità telematica (n=25) è stato registrato un significativo e marcato miglioramento dei valori di emoglobina glicata,

Nel confronto tra prima e seconda visita post-lockdown, è stato osservato un ulteriore miglioramento del peso corporeo, dei valori di pressione arteriosa e un lieve incremento dei valori di velocità di filtrazione glomerulare (eGFR).

Conclusioni

Il periodo di lockdown dovuto alla pandemia di SARS-CoV-2 ha determinato un miglioramento dei principali parametri glico-metabolici in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, regolarmente afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova.

Anche i pazienti che hanno usufruito della telemedicina hanno mostrato un significativo miglioramento del controllo glicemico, confermando l'efficacia di questa modalità di approccio nella gestione del diabete mellito.

ABSTRACT

Background

The Covid-19 pandemic has inevitably affected the management of chronic diseases, such as diabetes mellitus. In the literature, data on the impact of lockdown on type 2 diabetes mellitus are limited and not always matching.

Aim of the study

The aim of the present study is to analyse the impact of lockdown on the glyco-metabolic control of patients with type 2 diabetes (DM2) who regularly attend the Diabetes Service of the Azienda Ospedaliera - University of Padua. The main anthropometric and biohumoral parameters were compared before and after the lockdown period.

Materials and methods

In the study we included DM2 patients who performed at least one diabetological visit in the period between 07/01/2020 and 06/03/2020 and who continued with routine visits from May 2020, for a maximum of two visits until 31/01/2022. In total, 375 patients were enrolled, and we collected the demographic, anthropometric and most important biohumoral parameters. Current anti-diabetic therapy and cardiovascular therapies were also recorded. Afterwards, we compared these parameters between pre-lockdown and post-lockdown periods. Further comparison analyses considered subgroups distinguished by sex, age ($<$ or ≥ 65 years), BMI ($<$ or ≥ 30) and glycaemic control ($\text{HbA1c} <$ or ≥ 53 mmol/mol). We analysed the same parameters in a small subgroup of patients ($n=25$) who used telemedicine.

Results

Considering all 375 enrolled patients, after the lockdown period we observed a statistically significant reduction in weight, BMI, HbA1c and total and LDL cholesterol values and a slight but significant increase in creatinine. We found no significant changes in parameters investigated between sexes, with the exception of total cholesterol, LDL and gammaGT values, which were reduced only in men. The improvement in glycated haemoglobin was only evident in the group of

subjects with baseline HbA1c ≥ 53 mmol/mol, while subjects with HbA1c < 53 mmol/mol showed a slight but significant worsening. Furthermore, the improvement in glycated haemoglobin was more evident in non-obese patients.

With regard to age, the subgroup of patients aged < 65 years showed no significant differences between the pre- and post-lockdown visit for any of the parameters studied, whereas these were observed in the subgroup of patients aged ≥ 65 years,

Finally, we observed a significant and marked improvement in glycated haemoglobin values in the patients who benefited from the telemedicine (n=25),

In the comparison between the first and second post-lockdown visit, we observed a further improvement in body weight, blood pressure values and a slight increase in glomerular filtration rate (eGFR).

Conclusions

The lockdown period due to the Covid-19 pandemic resulted in an improvement of the main glyco-metabolic parameters in patients suffering from type 2 diabetes mellitus, regularly referred to the Diabetes Service of the Azienda Ospedaliera - University of Padua.

Patients who used telemedicine also showed a significant improvement in glycaemic control, confirming the effectiveness of this approach in the management of diabetes mellitus.

1. INTRODUZIONE

La pandemia da Covid-19, che ha costretto la popolazione italiana a un repentino cambio dello stile di vita a partire dai primi giorni di marzo 2020, ha inevitabilmente influenzato la gestione delle malattie croniche e in particolare del diabete mellito. La mancata possibilità di accesso alle strutture sanitarie, soprattutto nel periodo di lockdown, ha sottratto a molti pazienti il necessario confronto con il diabetologo, spesso fondamentale per un'ottimale gestione della malattia. L'impatto del periodo di lockdown sul controllo glicemico, tuttavia, non è stato sempre sfavorevole. Nel diabete tipo 1, per esempio, il lockdown ha spesso indotto un miglioramento del controllo glicemico, conseguente alla maggior regolarità delle abitudini quotidiane (1). Nel diabete tipo 2, invece, i dati presenti in letteratura sono contrastanti (2–4). Pertanto, l'obiettivo del presente studio è quello di verificare l'impatto del lockdown su pazienti affetti da diabete tipo 2, afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova.

Nei paragrafi successivi saranno inquadrare le patologie oggetto di questa tesi, ovvero il diabete mellito tipo 2 e la malattia da SARS-CoV-2; inoltre saranno brevemente discusse alcune modalità di gestione del diabete durante la pandemia.

1.1. Il diabete mellito

1.1.1. Definizione

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia. Classicamente, viene distinto in diabete mellito di tipo 1, di tipo 2, diabete gestazionale e altre forme meno frequenti.

Il diabete mellito di tipo 1 (DM 1) è una malattia autoimmune in cui si ha distruzione delle cellule beta delle insulae pancreatiche, che determina una rapida interruzione della secrezione di insulina e, nella maggior parte dei casi, un deficit assoluto dell'ormone.

Il diabete mellito di tipo 2 (DM 2) è una patologia dovuta alla compresenza di un deficit di secrezione insulinica e di una ridotta azione dell'insulina stessa, ovvero

a una condizione di insulino-resistenza, cui si associano alterazioni del metabolismo lipidico e proteico.

Vi è anche una forma intermedia tra le due precedentemente descritte, chiamata *Latent Autoimmune Diabetes of the Adults* (LADA), caratterizzata da un esordio in età adulta (uguale o superiore a 35 anni), un fenotipo diabetico di tipo 2, senza chetoacidosi o perdita di peso alla presentazione, ma con positività autoanticorpale contro le cellule beta del pancreas endocrino (5).

Infine, vi sono alcune forme meno frequenti di diabete mellito, come le sindromi monogeniche (diabete neonatale e *Maturity-onset diabetes of the young* – MODY), le forme secondarie a patologie del pancreas esocrino o ad altre endocrinopatie e le forme iatrogene, soprattutto quelle secondarie all'utilizzo di farmaci come i glucocorticoidi.

1.1.2. Epidemiologia

Il diabete mellito è una malattia la cui prevalenza e incidenza globali sono aumentate negli ultimi anni e sono ancora in aumento: secondo l'*International Diabetes Federation*, il numero di persone con diabete nel mondo nel 2021 è di 537 milioni (considerando adulti tra i 20 e i 79 anni) e tale numero è destinato ad aumentare. Si stima, infatti, che entro il 2030 ci saranno 643 milioni di pazienti diabetici, ed entro il 2045 essi saranno 783 milioni (6).

In Italia, dall'ultimo report dell'Istat del 2017, risulta che circa 3,2 milioni di persone sono colpite da questa malattia, equivalente al 5,3% dell'intera popolazione e al 16,5% delle persone di età superiore a 65 anni. Nell'arco degli ultimi trenta anni si è assistito ad un raddoppio della prevalenza di diabete (7). Questo fenomeno può essere ricondotto in parte all'invecchiamento della popolazione e all'allungamento della sopravvivenza, in parte alla capacità di effettuare diagnosi più precoci. Inoltre, per quanto riguarda in particolare il diabete mellito di tipo 2 (DM2), un ruolo patogenetico fondamentale è svolto dal drammatico incremento, negli ultimi decenni, di sovrappeso e obesità, principali fattori di rischio per DM2, imputabili a scorretta alimentazione, sedentarietà e disuguaglianze economiche.

Tale crescita, tuttavia, non è associata ad un incremento della mortalità, che fortunatamente appare ridotta di oltre il 20% in tutte le fasce di età, nell'ultimo decennio (7) .

Il DM2 è sicuramente la forma più frequente, in quanto rappresenta circa il 95% di tutti i casi di diabete mellito noto (8). Questo tipo di diabete generalmente colpisce soggetti di età adulta, anche se negli ultimi anni l'età di insorgenza si sta riducendo e tale patologia sta diventando sempre più frequente anche tra adolescenti e giovani adulti, soprattutto a causa di obesità, la cui prevalenza è in aumento anche nelle fasce di età più basse.

1.1.3. Eziopatogenesi e fisiopatologia del diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia a eziologia multifattoriale. Non è una patologia ereditaria, tuttavia è stata dimostrata un'importante predisposizione familiare, in particolare tra parenti di primo grado. Come già accennato, il DM2 si sviluppa a causa di un progressivo deficit di secrezione insulinica (anche se meno grave di quello che si verifica nel DM1 e non per causa autoimmune), che generalmente coesiste con un diverso grado di insulino-resistenza. Fra i pazienti con DM2 la combinazione di questi due difetti (ridotta secrezione e resistenza insulinica) è estremamente variabile e il risultato solitamente è una condizione in cui la produzione di insulina è insufficiente per soddisfare le richieste dell'organismo. Entrambi i difetti sono imputabili sia a fattori genetici che a fattori ambientali o acquisiti. Nel DM2 esistono, inoltre, anomalie funzionali di vari organi e tessuti come fegato, intestino, cervello, cellule alfa pancreatiche, muscolo scheletrico e tessuto adiposo, secondarie all'alterato metabolismo glucidico, lipidico e proteico che si manifestano in tale patologia. Come già accennato, un ruolo molto importante in questo tipo di diabete è svolto dall'eccesso di peso corporeo, che è presente in più dell'80% dei pazienti e che causa insulino-resistenza, oltre a influire negativamente sulla secrezione insulinica (9). Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, la secrezione ormonale all'interno del pancreas è regolata a feedback negativo dalla secrezione di glucagone, ormone iperglicemizzante; pertanto, la carenza di insulina provoca anche un'alterazione del rilascio di glucagone, i cui livelli aumentano nelle fasi precoci della malattia, per poi ridursi progressivamente nelle fasi successive.

In presenza di insulino-resistenza il pancreas endocrino supplisce rilasciando una dose maggiore di insulina, ma la resistenza recettoriale all'azione metabolica dell'ormone determina eccessiva gluconeogenesi epatica e ridotta inibizione della sintesi di VLDL, con conseguente accumulo di trigliceridi in circolo. A livello del tessuto adiposo, vi è una minore attivazione della lipasi lipoproteica e dunque una captazione meno efficiente dei trigliceridi, con conseguenti iperlipidemia e lipotossicità: i trigliceridi circolanti in eccesso vengono captati in sedi ectopiche come fegato, muscolo scheletrico e cardiaco, reni e midollo osseo, dove in seguito al loro metabolismo favoriscono la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che a loro volta agiscono peggiorando la resistenza insulinica a livello post-recettoriale, mantenendo un circolo vizioso. Infine, nel muscolo scheletrico, vengono utilizzati a scopo energetico i trigliceridi piuttosto che il glucosio, poiché gli acidi grassi vengono captati dalle cellule in maniera insulino-indipendente. La lipotossicità e la glucotossicità che si instaurano mantengono le alterazioni metaboliche e danneggiano ulteriormente la beta-cellula.

1.1.4. Fattori di rischio del diabete mellito tipo 2

Sovrappeso e obesità, in particolare quella a localizzazione addominale, rappresentano il principale fattore di rischio per DM2. I soggetti obesi hanno infatti un rischio relativo di sviluppare diabete 10 volte maggiore rispetto alle persone con peso normale (4).

Anche la dieta riveste un ruolo importante nell'eziopatogenesi del DM2: un consumo elevato di cibi ricchi di zuccheri semplici e grassi animali aumenta il rischio di diabete, soprattutto se in un contesto di dieta ipercalorica.

Un altro fattore di rischio importante è la sedentarietà, poiché favorisce l'insorgenza e contribuisce al mantenimento di una condizione di sovrappeso/obesità e impedisce l'effetto insulino-sensibilizzante dell'attività fisica.

Altri fattori di rischio sono: familiarità per DM2, pregresso diabete gestazionale o parto macrosomico (figlio di peso superiore a 4 kg), ipertensione arteriosa, bassi livelli di colesterolo HDL (inferiori a 35 mg/dl) ed elevati valori di trigliceridi (superiori a 250 mg/dl), iperuricemia, sindrome dell'ovaio policistico, età avanzata.

1.1.5. Diagnosi

Secondo l'American Diabetes Association (ADA), la diagnosi di diabete mellito viene posta nel caso in cui venga soddisfatto uno dei seguenti criteri (10):

- emoglobina glicata (HbA1c) uguale o superiore a 6,5% (48 mmol/mol) in due misurazioni separate, effettuate in un laboratorio che utilizzi un metodo certificato dalla NGSP e conforme agli standard del DCCT (Diabetes Control and Complication Trial);
- glicemia misurata in laboratorio dopo 8 ore di digiuno (Fasting Plasma Glucose - FPG) uguale o superiore a 126 mg/dl (7,0 mmol/L) in almeno due misurazioni separate;
- glicemia uguale o superiore a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) dopo 2 ore da un carico orale di glucosio anidro (OGTT, 75g);
- glicemia uguale o superiore a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) in un momento qualsiasi della giornata, in presenza di sintomi tipici di iperglicemia, anche in una sola misurazione.

Per la diagnosi di DM1, inoltre, si dosano gli autoanticorpi specifici, di cui almeno uno risulta positivo nel 95% degli affetti. Questi anticorpi comprendono: anticorpi citoplasmatici anti-insula pancreatica (ICA), anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), anticorpi-2 associati all'insulinoma (IA-2A), anticorpi anti-insulina (IAA), anticorpi anti-trasportatore dello zinco 8 (ZnT8A).

1.1.6. Segni e sintomi

Nella maggior parte dei casi di DM2 la malattia rimane asintomatica per molto tempo, e può manifestarsi con crisi iperglicemiche. Qualora siano presenti segni e sintomi, questi sono riconducibili alla presenza cronica di iperglicemia e comprendono: polidipsia, poliuria e pollachiuria, astenia, calo ponderale improvviso, disturbi del visus come visione offuscata, infezioni cutanee che possono cronicizzare e lenta guarigione delle ferite. La diagnosi di DM2 molto spesso viene posta in condizioni di totale asintomaticità e talora suggerita dalla presenza di complicanze croniche del diabete, come per esempio la retinopatia o evidenziata casualmente da esami bioumorali di controllo.

1.1.7. Condizioni cliniche associate al diabete tipo 2

Pur essendo l'iperglicemia la caratteristica principale del diabete e il fattore più importante nella genesi delle sue complicanze, il diabete si associa assai frequentemente anche a ipertensione arteriosa, dislipidemia (tipicamente caratterizzata da diminuzione dei livelli di colesterolo HDL e/o aumento dei livelli di trigliceridi), trombofilia, infiammazione subclinica cronica, aumentato stress ossidativo, disfunzione endoteliale e del tessuto adiposo, il quale secerne una elevata quantità di citochine pro-infiammatorie che contribuiscono alla condizione di insulino-resistenza e all'alterata funzione delle cellule beta pancreatiche.

Descrivendo più in dettaglio le comorbidità associate, l'ipertensione arteriosa è presente in più del 50% dei pazienti affetti da DM2 (11) e aumenta il rischio di sviluppare complicanze micro e macrovascolari ed eventi cardiovascolari maggiori. Il diabete e l'ipertensione condividono molti meccanismi fisiopatologici, tra i quali l'obesità e il tessuto adiposo viscerale rivestono un ruolo chiave: quest'ultimo, infatti, induce uno stato di infiammazione subclinica cronica e di aumentato stress ossidativo che portano ad un'aumentata produzione di angiotensina II e conseguente iperattivazione della via renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Il risultato è non solo l'aumento dei valori di pressione arteriosa, ma anche un'alterazione del segnale insulinico a livello dei tessuti periferici, dovuta all'attivazione del recettore AT1R in tale sede (11). D'altro canto, anche la resistenza insulinica e l'iniziale iperinsulinemia che si verifica nei pazienti con DM2 contribuiscono all'insorgenza di ipertensione, in quanto vi è uno sbilanciamento tra l'attivazione della via metabolica che favorisce la produzione di ossido nitrico endoteliale (eNO), il più potente vasodilatatore endogeno, e l'attivazione della via proliferativa che, invece, favorisce la secrezione di vasocostrittori, PAI-1 e molecole di adesione cellulare vascolare 1, a favore di quest'ultima.

La dislipidemia è un'ulteriore alterazione che frequentemente si riscontra nei pazienti con DM2 e risulta essere un fattore di rischio indipendente per la patologia cardiovascolare in questi pazienti (12). In particolare, quando si verifica un aumento plasmatico di lipoproteine a bassa densità (LDL), il loro accumulo a livello delle pareti arteriose e la loro ossidazione (13) favoriscono l'insorgenza del processo aterosclerotico. Anche i trigliceridi ricoprono un ruolo importante per

quanto riguarda il rischio cardiovascolare: la trigliceridemia post-prandiale, infatti, è risultata essere un predittore di arteriopatia coronarica (*Coronary Artery Disease* – CAD) e di aterosclerosi carotidea, persino in soggetti che presentano normali concentrazioni di trigliceridi (14). Le anomalie nel metabolismo lipidico sono correlate alla resistenza insulinica e perciò risultano spesso presenti nei pazienti con DM2 (8). L'insulino-resistenza, infatti, si associa ad un'alterazione dell'attività di vari enzimi deputati al metabolismo di lipoproteine ad alta densità (HDL), ma anche ad una ridotta espressione del recettore delle LDL-apoB-100 contestuale ad una aumentata espressione del recettore delle HDL-apoA-I. Nei soggetti obesi e con resistenza insulinica, inoltre, anche la ritardata clearance di chilomicroni e dei loro *remnants* potrebbe essere dovuta a una attività ridotta del recettore per le LDL, nonché della lipoproteinlipasi (LPL) endoteliale nei tessuti periferici, in particolare nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo.

Come già detto, la maggior parte dei pazienti con diabete mellito tipo 2 presenta un eccesso di peso, valutabile mediante il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI, *body mass index*), che si ottiene dividendo il peso espresso in Kg per il quadrato dell'altezza espresso in metri. Il BMI è un indice ampiamente utilizzato, anche se fornisce una descrizione incompleta, poiché ad esempio non dà informazioni sulla distribuzione del grasso nell'organismo e non distingue tra massa grassa e massa magra.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce sovrappeso una condizione corrispondente a un BMI da 25 (compreso) fino a 29,9 e obesità una condizione corrispondente a un BMI uguale o superiore a 30, come illustrato in Tabella I.

Tabella I. Categorie di peso definite dall'OMS

BMI	Stato nutrizionale
< 18.5	Sottopeso
18.5 – 24.9	Peso normale
25.0 – 29.9	Sovrappeso o pre-obesità
30.0 – 34.9	Obesità di grado I
35.0 – 39.9	Obesità di grado II
> 40	Obesità di grado III

Altre comorbidità tipiche di questa forma di diabete mellito sono la patologia epatica non alcolica (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e la depressione. Tali patologie sono associate bi-direzionalmente con il DM2, suggerendo che almeno in parte anch'esse siano dovute alla presenza concomitante di obesità (15).

1.1.8. Complicanze acute e croniche del diabete mellito

Le complicanze del diabete mellito possono essere distinte in complicanze acute e complicanze croniche (8).

In acuto, una condizione di scompenso iperglicemico nel DM2 può manifestarsi come sindrome iperglicemica iperosmolare non chetotica, che può evolvere fino al coma e mettere a rischio la vita dei pazienti. La crisi iperglicemica iperosmolare deve essere riconosciuta tempestivamente ed essere trattata intensivamente in regime di ricovero ospedaliero. Talora, anche nel DM2, in presenza di una condizione di insulino-resistenza molto avanzata si può manifestare una chetoacidosi diabetica, complicanza acuta tipica del DM1, in cui il deficit insulinico assoluto favorisce la chetogenesi. Nei pazienti in trattamento farmacologico, anche l'ipoglicemia può configurarsi come una complicanza acuta associata al diabete, particolarmente pericolosa e potenzialmente fatale; tuttavia, questa è una complicanza iatrogena del diabete e non dovuta alla malattia di per sé.

Le complicanze croniche sono principalmente dovute a una mancata o insufficiente cura della malattia, la quale determina danno a vari organi e tessuti. Classicamente, le complicanze croniche si dividono in microangiopatiche (retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, neuropatia diabetica) e in macroangiopatiche, prevalentemente su base aterosclerotica. La cardiomiopatia diabetica e il piede diabetico rappresentano altre due espressioni cliniche del danno cronico da iperglicemia.

Secondo quanto riportato da Zheng et al. (15), il rischio di sviluppare complicanze microvascolari nei pazienti con diabete mellito è 10-20 volte superiore rispetto a persone non diabetiche, mentre il rischio relativo di sviluppare complicanze macrovascolari è 2-4 volte superiore. Considerando che l'aspettativa di vita dei pazienti diabetici è notevolmente aumentata negli ultimi anni, è parimenti aumentato lo sviluppo di complicanze croniche e di conseguenza, anche la spesa sanitaria relativa ad esse.

La malattia cardiovascolare (CVD) è una delle complicanze più frequenti del diabete mellito, con un rischio significativamente aumentato, nel paziente diabetico rispetto al non diabetico, di patologia coronarica, insufficienza cardiaca, stroke maggiori, TIA, vasculopatia periferica e amputazioni e, in ultimo, di morte attribuibile a causa vascolare (16).

Tutte le complicanze croniche del diabete sono associate alla durata della patologia e al mancato mantenimento dell'euglicemia, che risulta invece fondamentale per evitare la loro insorgenza e la loro progressione a condizioni disabilitanti e fatali: il diabete, infatti, può portare a eventi cardiovascolari, cecità, insufficienza renale con necessità di dialisi o trapianto renale, ulcere e danni trofici cutanei, amputazioni di arto.

In certi casi, le complicanze sono clinicamente già presenti al momento della diagnosi a causa del ritardo della stessa, che in media è di 5-10 anni. Spesso, infatti, i sintomi non sono presenti e la diagnosi di DM2 viene fatta tramite esami di laboratorio eseguiti per check-up, accertamenti o durante ricovero per altra causa.

1.1.9. Terapia

L'obiettivo principale del trattamento del diabete mellito è il controllo glicemico, ma la gestione del paziente deve prendere in considerazione anche le eventuali comorbidità associate e qualora presenti, le complicanze microvascolari e macrovascolari (17).

La prima linea di trattamento nei pazienti affetti da DM2 prevede un approccio non farmacologico basato su dieta, esercizio fisico ed educazione del paziente (di gruppo meglio che individuale), che permettono di ridurre non solo il peso corporeo, ma anche i valori di glicemia.

La terapia farmacologica del DM2 comprende farmaci orali, quali metformina, sulfaniluree, glinidi, inibitori di alfa-glucosidasi, pioglitazone, DPP-4 inibitori, SGLT2-inibitori, semaglutide, oppure farmaci somministrati per via sottocutanea come gli agonisti recettore del GLP-1 o l'insulina. Ciascuna classe presenta caratteristiche peculiari nella modalità d'azione, agendo o come insulino-sensibilizzanti, o come secretagoghi o espletando azioni a livelli multipli. La terapia insulinica può rappresentare un'opzione di prima scelta anche nel DM2.

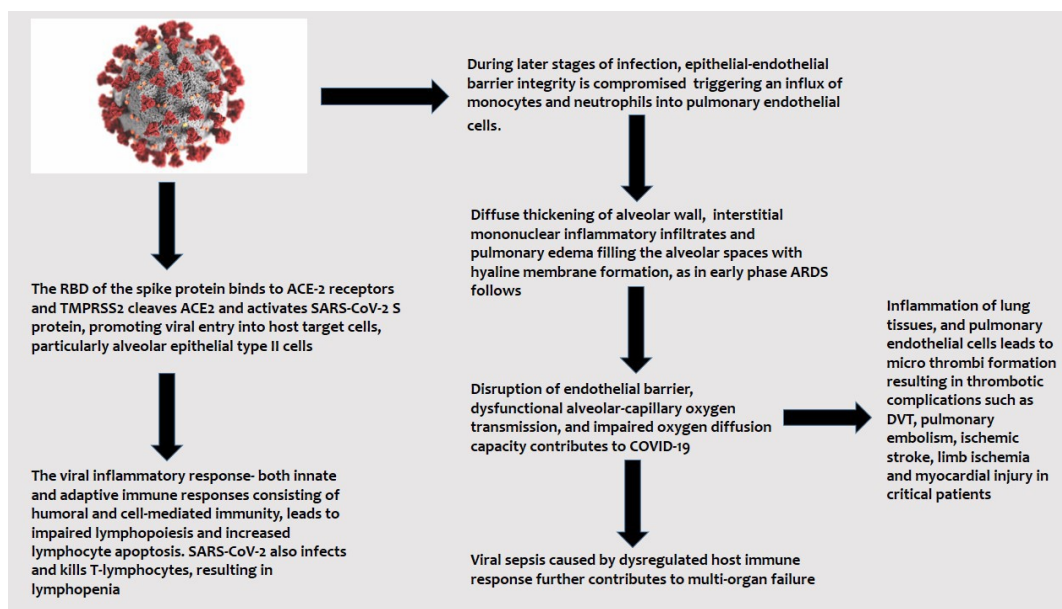
1.2. La pandemia di SARS – CoV-2

Il 9 gennaio 2020, in Cina fu identificato l'agente eziologico di alcuni casi di polmonite che si erano verificati a partire dalla fine di dicembre 2019, nella città di Wuhan, un nuovo coronavirus classificato come SARS-CoV-2. L'11 febbraio dello stesso anno, l'Organizzazione Mondiale della Sanità denominò la malattia respiratoria indotta da questo virus COVID-19, e in data 11 marzo dichiarò che l'epidemia di COVID-19 poteva essere considerata una pandemia, in considerazione dei livelli di gravità e della diffusione globale di tale infezione (18).

La trasmissione del SARS-CoV-2 inter-umana avviene tipicamente tramite *droplets* respiratori, direttamente tra persone a stretto contatto, o indirettamente, tramite contatto con superfici contaminate dagli stessi. Il tempo di incubazione medio del virus è di 6,4 giorni, dopo i quali si manifesta la sintomatologia, che si è rivelata essere molto variabile interindividualmente per caratteristiche e gravità. I sintomi più frequenti sono febbre, tosse, raffreddore e dispnea, mialgie e astenia; meno frequenti sono i disturbi gastrointestinali come la diarrea, la perdita di

olfatto e gusto, le manifestazioni cutanee come rash eritematosi e orticaria. Nonostante la maggior parte dei pazienti infetti tenda a manifestare una forma lieve di malattia, vi sono anche casi in cui i soggetti contagiati sviluppano un'insufficienza respiratoria severa con grave ipossia, che richiede ricovero ospedaliero con supporto ventilatorio e talora, ingresso in reparto di Terapia Intensiva. L'infezione da SARS-CoV-2, inoltre, può estendersi a tutto l'organismo e causare sepsi con disfunzione multiorgano, dal momento che il recettore ACE2 utilizzato dal virus per infettare le cellule umane è espresso non solo a livello delle vie respiratorie, ma anche da vari tessuti extra-polmonari come cuore, rene, endotelio e intestino, i quali possono venire danneggiati con gravità variabile, come illustrato in figura 1 (19).

Figura 1. Fisiopatologia dell'infezione da SARS-CoV-2



I pazienti con diabete mellito risultano essere particolarmente suscettibili all'infezione e la probabilità di sviluppare una forma più grave di sindrome respiratoria e con aggravamento delle eventuali complicanze associate al diabete è molto elevata. Questa suscettibilità deriva dalla presenza di uno stato infiammatorio cronico di basso grado che caratterizza i soggetti affetti da DM2, specialmente se obesi, e dall'esistenza di numerose comorbidità tipicamente associate al diabete che rappresentano ulteriori fattori di rischio indipendenti per SARS-CoV-2. Queste condizioni possono essere aggravate dall'attivazione del sistema immunitario e dalla sua azione contro l'infezione virale, con rilascio

massivo di citochine pro-infiammatorie. Dal momento che l'infezione da SARS-CoV-2 e il diabete condividono molti percorsi patogenetici, gli effetti scatenati dal virus potrebbero sommarsi e peggiorare una preesistente condizione di infiammazione, alterazione glicemica, danno multi-organo, sfociando quindi in una forma di malattia più grave (20).

Un recente studio cinese condotto su pazienti con DM2 e infezione COVID-19, ha dimostrato che il diabete aumenta la mortalità per tutte le cause del 7,8% e che il controllo glicemico è molto importante per ridurre tale percentuale (21). Questa osservazione è stata confermata anche da uno studio inglese, che ha preso in esame circa diecimila morti per COVID-19 all'interno di una popolazione di 17 278 392 adulti e ha osservato come vi era una maggiore mortalità in presenza di scarso controllo glicemico, valutato tramite HbA1c (22). Un altro aspetto che è stato preso in considerazione è l'espressione di ACE2 nel tessuto adiposo che, se presente in quantità aumentate, potrebbe verosimilmente esporre i pazienti a maggior rischio di infezione grave e fungere da serbatoio del virus (23). Infine, è bene sottolineare che una delle complicanze a lungo termine dell'infezione COVID-19 è l'insorgenza di iperglicemia, anche nei soggetti senza diabete mellito pregresso (24).

1.3. Gestione del diabete durante la pandemia

In seguito all'allarme sanitario lanciato dall'OMS all'inizio di marzo 2020, in tutto il mondo furono presi provvedimenti per ridurre la trasmissione del virus e l'incidenza dei contagi. In Italia, attraverso il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (Dpcm) del giorno 8 marzo 2020, dal 9 marzo 2020 venne dichiarato lo stato di *lockdown*, situazione in cui furono vietati spostamenti, al di fuori di quelli motivati da esigenze lavorative o di salute, vennero chiuse le scuole, annullate tutte le manifestazioni sportive e anche quelle di altro tipo, chiusi luoghi di cultura e svago e molti tipi di attività commerciali e venne chiesto alla popolazione di rimanere all'interno delle proprie abitazioni quanto più possibile, consigliando l'isolamento domiciliare nel caso in cui fossero presenti sintomi compatibili con l'infezione COVID-19. Le restrizioni sono state progressivamente ridotte a partire dai primi giorni di maggio 2020 e la riapertura di molte attività commerciali è avvenuta a partire dal 18 maggio 2020.

Questo periodo di confinamento è stata una situazione senza precedenti, che ha colto di sorpresa i cittadini di tutto il mondo e ha avuto importanti ripercussioni sulla salute fisica e psicologica di chi lo ha vissuto. Durante il lockdown, infatti, le abitudini dei cittadini furono radicalmente modificate: fu estesa a molti professionisti la possibilità di lavorare da remoto, direttamente da casa (*smart working*) e venne istituita una forma di insegnamento a distanza (didattica a distanza - DAD). Inoltre, venne ridotta la possibilità di svolgere attività fisica al di fuori del proprio domicilio e per alcuni individui il maggior tempo trascorso in casa implicò maggior e più facile accesso ad alimenti, anche ad alta densità calorica; l'adozione di una dieta meno regolare è stata inoltre favorita da aumentati livelli di stress psicologico dovuti alla situazione di emergenza sanitaria, ma anche alla maggiore possibilità di trascorrere momenti di noia (2), (25), (26). Allo stesso tempo, reperire i medicinali necessari ed effettuare controlli medici divenne più complicato, a causa dell'importante impegno di tutto il personale sanitario nella gestione della nuova pandemia; come inevitabile conseguenza, molte visite mediche già programmate vennero cancellate e gli interventi chirurgici rimandati, se non urgenti.

In questo scenario, un aiuto molto importante, in particolare per i pazienti affetti da patologie croniche, è stato fornito dalla telemedicina. Secondo la definizione dell'OMS la telemedicina è "l'erogazione di servizi di cura ed assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario, attraverso l'impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattia e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell'interesse della salute dell'individuo e della comunità".

La revisione sistematica della letteratura, condotta da Timpel et al. (27) ha evidenziato come l'utilizzo di telefonate, SMS, social network e applicazioni per effettuare videochiamate da parte di pazienti e medici abbia facilitato la gestione del diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, durante il periodo di confinamento. Tuttavia, in questo studio, un miglioramento dei livelli di emoglobina glicata e di altri parametri glico-metabolici non è stato osservato in tutti i pazienti con diabete mellito; per esempio, solo nei pazienti con DM2 è stata riscontrata una diminuzione dell'emoglobina glicata statisticamente significativa e in particolare è

stato osservato un miglioramento più evidente nei pazienti che presentavano una diagnosi di malattia di minor durata e livelli di HbA1c maggiori più elevati dell'inizio del lockdown (27). Per quanto riguarda il miglioramento dei valori pressori e del metabolismo lipidico, invece, non sono stati evidenziati cambiamenti significativi durante il lockdown (27).

Alessi et al. (28) hanno inoltre osservato che l'utilizzo della telemedicina da parte dei pazienti con DM2 ha permesso di ridurre l'incidenza di disturbi psicologici e deterioramento mentale durante il periodo di confinamento. Queste problematiche hanno infatti mostrato un incremento della prevalenza e diffusione nella popolazione generale, durante la pandemia e il lockdown. Inoltre, va considerato che nei pazienti diabetici, all'impatto psicologico dell'emergenza sanitaria globale, va associata una condizione di stress legata alla propria malattia, spesso presente, con un maggior rischio di sviluppare complicanze psicologiche e disturbi psichiatrici minori. La possibilità di ridurre tale rischio grazie alla telemedicina, che garantisce la continuità del supporto non solo clinico, ma anche psicologico, da parte del proprio medico, si configura quindi come una strategia fondamentale da applicare anche in altri contesti, oltre alla pandemia.

Anche la telefarmacia è stata indagata come potenziale strumento aggiuntivo nell'ambito dei servizi offerti dal sistema sanitario ai pazienti diabetici, in quanto è una modalità che permette un confronto tra farmacista e paziente senza la necessità di un incontro fisico, consentendo un accesso più agevole ai farmaci necessari, in un periodo di difficile reperibilità degli stessi e di difficoltà negli spostamenti fuori casa (29). Tale approccio favorisce una migliore aderenza alla terapia e, in ultimo, un miglior controllo della malattia.

L'impiego della telemedicina ha inoltre permesso di rafforzare l'effetto di interventi dietetici e di educazione del paziente nei confronti della propria malattia (27,29).

Nell'utilizzo della telemedicina bisogna tenere conto delle caratteristiche di ogni singolo paziente, che potrebbero renderlo più o meno adatto ad usufruire di questo servizio, in base ad età, necessità di cambiare farmaco e/o di essere istruito in merito alla nuova terapia e, non ultimo, accessibilità agli strumenti tecnologici che permettono di mettersi in contatto con i professionisti sanitari. A tale proposito, la modalità più utilizzata globalmente è stata la chiamata telefonica, in quanto

particolarmente accessibile alla maggioranza delle persone, e peraltro risultata efficace.

In conclusione, la telemedicina, il cui utilizzo è stato significativamente incrementato durante la pandemia di COVID-19 si è rivelata uno strumento di grande utilità ed efficacia, nella gestione di molti pazienti diabetici. È auspicabile che le sue funzioni vengano potenziate, in modo da poter essere utilizzata anche in epoca post-pandemia, al fine di ottimizzare la gestione dei soggetti affetti da diabete e la comunicazione tra medico e paziente.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale di questo studio è quello di valutare se e con quale entità il periodo di lockdown e i conseguenti cambiamenti avvenuti nella vita quotidiana abbiano influito sul controllo glico-metabolico in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, periodicamente seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera - Università di Padova.

Abbiamo pertanto valutato se sussistono differenze significative tra il periodo pre-lockdown e quello post-lockdown in merito ai principali parametri glico-metabolici.

Come obiettivo secondario si è voluto valutare se la telemedicina ha avuto una influenza positiva nella gestione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 durante i mesi di confinamento.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Comitato etico

Il protocollo di studio è stato notificato al Comitato Etico per la Sperimentazione dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.2. Modello di studio

Il modello designato è quello dello studio osservazionale trasversale.

3.3. Popolazione in studio

Sono stati reclutati nello studio pazienti con diagnosi di diabete mellito tipo 2, periodicamente seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova.

I criteri di inclusione sono stati:

- Età ≥ 18 anni
- Diagnosi di diabete mellito tipo 2
- Ultimo accesso al Centro nel periodo pre-lockdown compreso tra 07/01/2020 e 06/03/2020.

I criteri di esclusione sono stati:

- Età < 18 anni
- Gravidanza
- Diagnosi di diabete mellito tipo 1
- Diagnosi di diabete mellito secondario
- Diagnosi di diabete mellito gestazionale
- Accesso al Servizio non effettuato per visita di controllo in periodo antecedente al 07/01/2020 e/o nel periodo post-lockdown

3.4. Raccolta dati

L'acquisizione dei dati comprende il periodo di accesso dei pazienti al Servizio di Diabetologia prima e dopo il lockdown. Pertanto, sono stati

inclusi i pazienti che hanno eseguito almeno una visita diabetologica nel periodo compreso tra il giorno 07/01/2020 e il giorno 06/03/2020 (periodo pre-lockdown) e che hanno proseguito con le visite di routine dopo l'allentamento delle restrizioni per COVID-19, dal mese di maggio 2020 fino ad un massimo di due visite effettuate in periodo post-lockdown (fine del periodo di rilevamento 31/01/2022).

Le informazioni necessarie allo studio sono state acquisite ricavando i dati presenti nella cartella clinica informatizzata dei pazienti, in uso presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova, durante il periodo preso in considerazione.

3.4.1. Informazioni di carattere generale e parametri antropometrici

Di tutti i pazienti DM2 arruolati nello studio sono stati raccolti i seguenti dati sia alla visita in periodo pre-lockdown (PRE) e alle visite successive (fino ad un massimo di due visite) nel periodo di post-lockdown (POST):

- Sesso (M o F)
- Età anagrafica (anni)
- Durata del diabete (anni)
- Pressione arteriosa sistolica (PAS, mmHg)
- Pressione arteriosa diastolica (PAD, mmHg)
- Frequenza cardiaca (FC, bpm)
- Peso corporeo (kg)
- Altezza (m)
- BMI (indice di massa corporea, kg/m^2)

3.4.2. Esami bioumorali

Sono state raccolte informazioni circa i risultati delle ultime analisi bioumorali effettuate prima dell'inizio del lockdown (nel periodo gennaio – marzo 2020) e di quelle effettuate dopo la fine del

lockdown, includendo eventuali referti comunicati al medico tramite visite telematiche e riportati in cartella clinica. Tali dati comprendono:

- emoglobina glicata (HbA1c) (mmol/mol e %)
- glicemia a digiuno (mg/dl)
- colesterolo totale (mg/dl)
- colesterolo HDL (mg/dl)
- colesterolo LDL (mg/dl) calcolato con la formula di Friedewald
- trigliceridi (mg/dl)
- creatinina (mg/dl)
- velocità di filtrazione glomerulare (eGFR, ml/min) calcolata con la formula MDRD
- microalbuminuria (mg/g creatina)
- AST, ALT, gammaGT (U/L)
- acido urico (mg/dl)

3.4.3. Terapia antidiabetica

Per ogni paziente è stata registrata la terapia antidiabetica e il tipo di farmaci assunti in periodo pre-lockdown e post-lockdown, in particolare indicando eventuali aggiunte o sostituzioni di farmaci antidiabetici.

3.4.4. Altre terapie

Nella valutazione complessiva dei pazienti diabetici in studio è stata inclusa anche l'assunzione di altri farmaci prescritti per il controllo delle comorbidità e complicanze associate:

- antiaggreganti
- anticoagulanti

- ipolipidemizzanti
- antiipertensivi
- altre tipologie di farmaci

3.5. Analisi statistica

Le variabili di tipo quantitativo sono espresse come media e deviazione standard, mentre per le variabili di tipo dicotomico è riportata la frequenza in termini assoluti e la percentuale.

Sono state utilizzate statistiche descrittive e di frequenza sul campione generale.

Per il confronto delle medie dei parametri raccolti alla visita pre- e post.-lockdown è stato applicato il test t per campioni appaiati; per il confronto tra due gruppi (es. uomini vs donne) è stato applicato il test t per campioni non appaiati o il test del chi-quadrato; per il confronto tra proporzioni a campioni indipendenti è stato usato il test statistico McNemar, nel rispetto delle condizioni di applicabilità.

Per tutte le analisi la significatività è stata definita da un valore $p < 0,05$.

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche del campione esaminato

4.1.1. Caratteristiche demografiche e antropometriche alla visita pre-lockdown

Sono stati valutati complessivamente 375 soggetti affetti da DM2, di cui 238 uomini (63,5%) e 137 donne (36,5%). Le principali caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche dei soggetti studiati, rilevati al momento della visita effettuata in periodo pre-lockdown e il confronto tra uomini e donne sono riassunte in tabella II.

Tabella II. Principali parametri demografici, antropometrici e clinici del campione esaminato e confronto tra i sessi, alla visita pre-lockdown

Parametro	Tutti (n 375)	Uomini (n 238)	Donne (n 137)	p
Età (anni)	72 ± 11	71 ± 11	73 ± 11	0,020
Peso (kg)	81 ± 17	85 ± 16	74 ± 17	< 0,0001
Altezza (m)	1,68 ± 0,09	1,72 ± 0,07	1,59 ± 0,07	<0,0001
BMI (kg/m ²)	28,9 ± 5,4	28,6 ± 4,9	29,2 ± 6,0	0,060
Circonferenza (cm)	108 ± 15	106 ± 14	114 ± 19	0,289
PAS (mmHg)	147 ± 20	147 ± 19	148 ± 23	0,817
PAD (mmHg)	78 ± 12	80 ± 12	75 ± 12	0,0004
FC (bpm)	76 ± 13	75 ± 12	77 ± 12	0,038
Durata DM2 (anni)	14 ± 10	14 ± 10	14 ± 10	0,985

I dati sono espressi come M±SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto.

In tutti i soggetti studiati è stato calcolato l'intervallo di tempo trascorso tra l'ultima visita effettuata in periodo pre-lockdown e le due visite precedenti, così come l'intervallo di tempo intercorso tra la visita pre-lockdown e le due visite successive. Tali dati sono riassunti in tabella III.

Tabella III. Dati relativi agli intervalli di tempo delle 2 visite ambulatoriali eseguite pre e post-lockdown

Parametro	Mesi
Intervallo tra penultima visita pre-lockdown e visita precedente	9 ± 13
Intervallo tra ultima visita pre-lockdown e visita precedente	8 ± 6
Intervallo tra visita pre-lockdown e visita 1 post-lockdown (n=375)	9 ± 4
Intervallo tra visita 1 e visita 2 post-lockdown (n=279)	8 ± 3

I dati sono espressi come $M \pm SD$

I pazienti che hanno effettuato una seconda visita post-lockdown, oltre a quella immediatamente successiva alla fine del periodo di isolamento, sono stati 279 su un campione totale di 375 pazienti, pari al 74,4%.

Inoltre, 25 pazienti (6,7%) hanno effettuato la prima visita post-lockdown in modalità telematica.

4.1.2. Parametri bioumorali alla visita pre-lockdown

Per quanto riguarda le analisi del sangue e delle urine, sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, AST, ALT, GGT, creatinina sierica, eGFR, acido urico, microalbuminuria. I valori medi di questi parametri, nell'intera popolazione di studio e il confronto tra i sessi sono riportati in tabella IV.

Tabella IV. Parametri bioumorali alla visita pre-lockdown del campione esaminato e confronto tra i sessi

Parametro	Tutti (n 375)	Uomini (n 238)	Donne (n 137)	p
FG (mg/dL)	156 ± 56	158 ± 57	153 ± 55	0,463
HbA1c (mmol/mol)	59 ± 15,5	59,5 ± 14,6	58,3 ± 17	0,475
Col. Totale (mg/dL)	158 ± 37	150 ± 32	169 ± 38	< 0,001
Col-HDL (mg/dL)	50 ± 14	47 ± 13	56 ± 14	< 0,001
Col-LDL (mg/dL)	83,77 ± 29	81 ± 28	94 ± 50	0,002
Trigliceridi (mg/dL)	128 ± 64	123 ± 64	134 ± 60	0,192
AST (U/L)	22 ± 11	25 ± 13	21 ± 7	0,016
ALT (U/L)	23 ± 14	26 ± 17	20 ± 12	0,009
GGT (U/L)	44 ± 47	44 ± 44	44 ± 53	0,950
ACR (mg/g creat.)	63,6 ± 157,4	77,5 ± 173	37,1 ± 119	0,037
Creatinina (μmol/l)	1,00 ± 0,58	1,07 ± 0,60	0,9 ± 0,60	0,003
eGFR (mL/min/1.73m ²)	81 ± 26	83 ± 26	79 ± 26	0,138
Ac.Urico (mg/dL)	5,6 ± 1,69	5,4 ± 1,7	5,9 ± 1,7	0,263

I dati sono espressi come Media ± SD

FG=glicemia a digiuno (*fasting glucose*); Col=colesterolo; ACR=albuminuria creatinuria ratio

4.2. Confronto dei valori medi relativi alle caratteristiche dei 375 pazienti rilevati alla visita pre-lockdown e alla prima visita di controllo post-lockdown

Le principali caratteristiche antropometriche e i parametri bioumorali studiati, registrati alla visita pre-lockdown e alla prima visita post-lockdown sono riportati in tabella V.

Le caratteristiche antropometriche considerate sono: peso, BMI, pressione arteriosa sistolica (PAS), pressione arteriosa diastolica (PAD), frequenza cardiaca (FC). I parametri bioumorali metabolici considerati sono: glicemia a digiuno (FG, *fasting glucose*), emoglobina glicata (HbA1c), colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, creatinina, velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e microalbuminuria (ACR).

Tabella V. Confronti dei parametri antropometrici e clinici determinati alla visita pre-lockdown (pre-LD) e alla prima visita post-lockdown (post-LD), in tutti i soggetti

Parametri	Visita pre-LD (n=375)	Visita 1 post-LD (n=375)	p
Peso (kg)	81,3±17,4	80,5±17,6	<0,001
BMI (kg/m ²)	28,8 ± 5,4	28,6 ± 5,4	0,005
PAS (mmHg)	147,2 ± 20,8	148,2 ± 20,4	0,596
PAD (mmHg)	78,0 ± 12,2	78,5 ± 11,5	0,369
FC (bpm)	75,9 ± 13,0	76,1 ± 12,0	0,487
FG (mg/dl)	156 ± 56	148 ± 65	0,258
HbA1c (mmol/mol)	59±15	56±14	0,001
Col. Totale (mg/dl)	158,0 ± 36,8	151,0 ± 35,6	0,0003
Col-HDL (mg/dl)	50,0 ± 13,8	50,6 ± 14,8	0,931
Col-LDL (mg/dl)	86,6 ± 43,9	76,8 ± 28,0	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	128,4 ± 64,4	128,2 ± 71,8	0,940
Creatinina (mg/dl)	1,04 ± 0,98	1,07 ± 0,95	0,035
eGFR (mL/min/1.73m ²)	83,5 ± 48,6	79,6 ± 28,2	0,106
ACR (mg/g creat.)	63,1 ± 156,9	69,4 ± 232,1	0,136
AST (U/I)	22,4 ± 10,5	23,7 ± 15,4	0,700
ALT (U/I)	22,7 ± 13,9	23,9 ± 26,1	0,687
gGT (U/I)	44, ± 47	47 ± 103	0,341
Acido Urico (mg/dL)	5,64 ± 1,69	5,93 ± 1,77	0,369

I dati sono espressi come Media ± SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica;
FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; Col=colesterolo; FG=glucemia a digiuno (*fasting glucose*); ACR=albuminuria creatinuria ratio

4.3. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base al sesso

La popolazione in studio è stata suddivisa in due gruppi in base al sesso, uomini (n=238; 63,55%) e donne (n=137; 36,5%).

Sono state quindi confrontate le principali caratteristiche antropometriche e cliniche in entrambi i gruppi, alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown.

I risultati sono riportati in tabella VI.

Tabella VI. Confronti dei parametri antropometrici e clinici determinati alla visita pre-lockdown (pre-LD) e alla prima visita post-lockdown (post-LD), negli uomini e nelle donne.

	Uomini N = 238			Donne N = 137		
	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p
Peso (kg)	85,3±16,3	84,6±16,5	0,0006	74,2±17,2	73,5±17,3	0,043
BMI (kg/m ²)	28,6 ± 4,9	28,4 ± 5,0	0,0005	29,2 ± 6,0	28,9 ± 6,1	0,054
PAS (mmHg)	147,3 ± 19,2	148,0 ± 19,8	0,601	147,9 ± 23,4	148,3 ± 21,6	0,833
PAD (mmHg)	79,6 ± 12,0	80,5 ± 11,2	0,287	75,0 ± 12,1	75,0 ± 11,1	0,981
FC (bpm)	74,8 ± 12,4	75,2 ± 12,0	0,575	77,3 ± 12,4	77,7 ± 11,8	0,682
FG (mg/dl)	158±57	150 ± 74	0,805	153±54	145±46	0,056
HbA1c (mmol/mol)	59,5 ± 14,6	56,7 ± 13,8	0,039	58,3 ± 17	55,0 ± 15,3	0,008
Col. Totale (mg/dl)	150,2 ± 32,0	140,9 ± 28,1	<0,001	169,3 ± 38,7	165,1 ± 40,9	0,258
Col-HDL (mg/dl)	46,7 ± 12,6	46,7 ± 12,9	1,000	56,2 ± 14,1	56,3 ± 16,1	0,910
Col-LDL (mg/dl)	81,1 ± 27,6	70,6 ± 23,3	<0,001	94,0 ± 50,1	85,1 ± 31,7	0,088

Trigliceridi (mg/dl)	123,3 ± 64,0	121,2 ± 71,1	0,677	133,7 ± 60,1	136,4 ± 72,7	0,614
Creatinina (mg/dl)	1,07 ± 0,60	1,09 ± 0,55	0,169	0,88±0,56	0,93±0,67	0,057
eGFR (mL/min/1.73m ²)	82,9±25,6	82,1±28,8	0,386	78,6±25,4	75,2±25,9	0,015
ACR (mg/g creat.)	77,5±173	82,3±216	0,148	37±219	45±259	0,687
AST (U/I)	24,6 ± 12,9	25,0 ± 16,9	0,819	21,2 ± 7,1	21,9 ± 13,9	0,675
ALT (U/I)	25,6 ± 16,8	27,3 ± 35,5	0,628	20,2 ± 11,6	19,8 ± 17,3	0,769
gGT (U/I)	44±44	46±112	0,020	43,6±52,7	49,7±85,1	0,448
Acido Urico (mg/dL)	5,4±1,7	5,8±1,5	0,095	5,9±1,7	6,1±2,1	0,819

I dati sono espressi come Media ± SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; Col=colesterolo; FG=glicemia a digiuno (*fasting glucose*); ACR=albuminuria creatinuria ratio.

4.4. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base in base all'età <65 vs ≥ 65 anni

Il campione di pazienti in studio è stato inoltre suddiviso in due gruppi a seconda dell'età, specificatamente se inferiore oppure uguale/superiore a 65 anni. Sono state quindi confrontate le caratteristiche studiate in entrambi i gruppi, nella visita pre- e post-lockdown. I risultati del confronto sono riportati in tabella VII.

Tabella VII. Confronti dei parametri antropometrici e clinici determinati alla visita pre-lockdown (pre-LD) e alla prima visita post-lockdown (post-LD), in base all'età <65 vs ≥ 65 anni.

	ETA <65 anni (n=84;22,4%)			ETA ≥ 65 anni (n=291; 77,6%)		
	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p
Uomini/Donne	60/24	---	---	178/113	----	0,0853*
Età (anni)	56±7	---	---	77±7	---	<0,0001*
Peso (kg)	86,7±17,7	86,6 ± 17,5	0,765	79,6 ± 17,1	78,7 ± 17,2	<0,0001
BMI (kg/m ²)	30,2 ± 5,8	30,2 ± 5,8	0,879	28,4 ± 5,2	28,1 ± 5,2	<0,0001
PAS (mmHg)	139,1 ± 24,1	138,7 ± 17,1	0,898	149,9 ± 19,0	150,8 ± 20,6	0,487
PAD (mmHg)	82,4 ± 10,3	82,5 ± 10,8	0,953	76,6 ± 12,5	77,4 ± 11,4	0,329
FC (bpm)	77,8 ± 11,2)	77,9 ±11,9)	0,921	75,1 ± 12,7)	75,6 ± 11,9	0,461
FG (mg/dl)	165,9 ± 65,3	150,8 ± 50,3	0,085	149,3 ± 49,7	147,6 ± 69,1	0,708
HbA1c (mmol/mol)	63,7 ± 20,8	59,6 ± 19,7	0,172	57,7 ± 13,4	55,1 ± 12,4	0,003
Col. Totale (mg/dl)	161,9 ± 36,9	159,0 ± 41,0	0,564	156,3 ± 35,6	147,8 ± 33,6	0,0001
Col-HDL (mg/dl)	45,0 ± 11,4	44,6 ± 10,1	0,668	51,8 ± 14,3	52,0 ± 15,6	0,803
Col-LDL (mg/dl)	94,5 ± 27,4	86,6 ± 32,4	0,069	84,1 ± 40,2	73,7 ± 25,9	0,0002
TG (mg/dl)	145,3 ± 76,0	150,5 ± 104,9	0,713	122,4 ± 57,8	120,7 ± 59,0	0,521
Creatinina (mg/dl)	1,12 ± 1,92	1,09 ± 1,74	0,498	1,03 ± 0,64	1,08 ± 0,67	0,003

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	105,9± 100,1	94,7 ± 28,4	0,395	77,8 ± 24,0	75,1 ± 26,1	0,002
ACR (mg/g creat.)	59,2 ± 162,0	39,6 ± 93,2	0,078	64,6 ± 155,7	58,3 ± 143,0	0,383
AST (U/I)	24,8 ± 11,6	25,1 ± 16,2	0,890	22,9 ± 11,1	23,5 ± 15,9	0,720
ALT (U/I)	28,0 ± 16,1	27,4 ± 21,0	0,779	22,2 ± 14,8	23,6 ± 32,6	0,630
gGT (U/I)	70,8 ± 99,4	82,7 ± 146,2	0,585	50,3 ± 52,7	37,0 ± 45,3	0,036
Acido Urico (mg/dL)	6,5 ± 2,7	5,2 ± 1,2	0,454	6,0 ± 1,9	6,4 ± 2,1	0,207

I dati sono espressi come Media ± SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica;
FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; Col=colesterolo; FG=glicemia a
digiuno (*fasting glucose*); ACR=albuminuria creatinuria ratio.

*Confronto tra soggetti di età < 65 vs ≥ 65 anni.

4.5. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base al controllo glicemico

I pazienti in studio sono stati suddivisi in due gruppi in base al valore medio di emoglobina glicata (HbA1c), se < 53 mMol (<7%) o ≥ 53 mMol (≥7%). Il gruppo di pazienti che presentano una HbA1c < 53 mMol comprende 135 soggetti (37,9%), mentre i pazienti con HbA1c ≥ 53 mMol sono 221 (62,1%). Non è stato possibile raccogliere i dosaggi di HbA1c alla visita post-lockdown in 19 soggetti.

Le caratteristiche antropometriche e i parametri bioumorali nei pazienti con diverso controllo glicemico sono riassunti in tabella VIII.

Tabella VIII. Confronti dei parametri antropometrici e clinici determinati alla visita pre-lockdown (pre-LD) e alla prima visita post-lockdown (post-LD), in base al controllo glicemico.

	HbA1c < 53 mMol (<7%) (n=135)			HbA1c ≥ 53 mMol (≥7%) (n=221)		
Parametro	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p
Uomini/Donne	79/56	---	---	147/74	---	0,114*
Età (anni)	71±10	---	---	73±12	---	0,232*
Peso (kg)	82,2 ± 18,1	81,9 ± 18,1	0,284	80,6 ± 16,7	79,6 ± 16,8	<0,001
BMI (kg/m ²)	29,0 ± 5,5	28,9 ± 5,5	0,383	28,6 ± 5,1	28,2 ± 5,1	<0,001
PAS (mmHg)	145,6 ± 19,3	148,7 ± 20,0	0,100	148,3 ± 21,5	146,8 ± 20,3	0,362
PAD (mmHg)	78,1 ± 11,4	80,2 ± 11,1	0,019	77,6 ± 12,9	77,2 ± 11,9	0,687
FC (bpm)	74,5 ± 11,6	76,6 ± 12,4	0,013	76,4 ± 13,1	75,8 ± 11,7	0,428
FG (mg/dl)	125,2 ± 28,6	132,2 ± 29,5	0,009	165,6 ± 50,9	157,5 ± 79,7	0,193
HbA1c (mmol/mol)	45,8 ± 4,11	47,3 ± 7,2	0,004	66,8 ± 15,2	62,2 ± 16,1	0,0002
Col.Totale (mg/dl)	160,2 ± 31,8	156,2 ± 36,8	0,181	155,7 ± 38,6	145,4 ± 33,5	0,0001
Col-HDL (mg/dl)	51,7 ± 13,8	51,6 ± 14,9	0,893	49,5 ± 14,1	49,4 ± 14,8	0,902
Col-LDL (mg/dl)	86,3 ± 25,5	81,3 ± 27,5	0,057	86,0 ± 45,1	72,3 ± 26,9	0,0002

Trigliceridi (mg/dl)	123,1 ± 57,1	125,5 ± 72,9	0,692	130,8 ± 66,4	128,5 ± 71,8	0,615
Creatinina (mg/dl)	1,12 ± 1,52	1,13 ± 1,37	0,550	1,00 ± 0,53	1,05 ± 0,63	0,005
eGFR (mL/min/1.73m ²)	80,3 ± 23,5	77,9 ± 24,0	0,036	85,8 ± 63,2	79,4 ± 29,0	0,169
ACR (mg/g creat.)	40,6 ± 86,6	42,1 ± 121,1	0,879	79,3 ± 189,4	62,8 ± 142,0	0,032
AST (U/I)	24,5 ± 11,3	24,7 ± 18,1	0,954	22,4 ± 11,3	23,2 ± 14,6	0,496
ALT (U/I)	22,3 ± 8,9	25,8 ± 38,3	0,488	24,5 ± 19,0	23,1 ± 22,8	0,250
gGT (U/I)	37,4 ± 35,1	24,3 ± 18,9	0,149	71,2 ± 80,7	68,3 ± 106,0	0,794
Acido Urico (mg/dL)	5,7 ± 1,9	5,9 ± 1,2	0,424	6,1 ± 1,9	6,5 ± 2,3	0,481

I dati sono espressi come Media ± SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; Col=colesterolo; FG=glicemia a digiuno (*fasting glucose*); ACR=albuminuria creatinuria ratio.

*Confronto tra soggetti con valori di HbA1c < 53 vs ≥ 53 mMol.

4.6. Confronto delle caratteristiche dei 375 pazienti rilevate alla visita pre-lockdown e alla visita 1 post-lockdown in base alla condizione di obesità

I pazienti in studio sono stati quindi suddivisi in due gruppi in base al valore di BMI diagnostico per obesità ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). I pazienti obesi sono 136 (37,1%), mentre i non-obesi 231 (62,9%).

Il valore medio di BMI nei pazienti non obesi era di $26 \pm 3 \text{ kg/m}^2$, mentre nei soggetti obesi era $34 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). Per 8 pazienti non è stato possibile risalire al dato relativo al BMI dalla cartella elettronica.

In entrambi i gruppi sono state confrontate le variabili studiate tra la visita pre-lockdown e la visita 1 post-lockdown.

I risultati sono mostrati in tabella IX.

Tabella IX. Confronti dei parametri antropometrici e clinici determinati alla visita pre-lockdown (pre-LD) e alla prima visita post-lockdown (post-LD), in base alla presenza di obesità

	BMI <30 (kg/m²) (n=231)			BMI ≥30 (kg/m²) (n=136)		
	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p	Visita pre-LD	Visita 1 post-LD	p
Uomini/Donne	153/78	---	---	81/55	---	0,139*
Età (anni)	73±11	---	---	70±12	---	0,003*
Peso (kg)	71,6 ±10,9	71,0 ±11,4	0,001	97,3 ±14,4	96,5 ±14,2	0,022
PAS (mmHg)	147,8 ±19,6	149,4 ±19,5	0,207	146,8 ±22,6	146,3 ±21,6	0,849
PAD (mmHg)	76,7 ±12,3	77,7 ±11,3	0,234	80,2 ±11,9	80,2 ± 10,9	0,968
FC (bpm)	74,5 ±11,7	75,7 ±12,2	0,071	77,7 ±13,4	76,7± 11,7	0,240
FG (mg/dl)	151,2 ±49,5	149,3 ±73,8	0,744	155,9 ±61,3	148,3 ±51,0	0,189
HbA1c (mmol/mol)	64,1 ±38,5	55,3 ±13,3	<0,001	60,2 ±16,9	62,9 ±21,0	0,708
Col.Totale (mg/dl)	156,5 ±35,5	148,7 ±36,0	0,002	159,7 ±37,2	153,9 ±34,4	0,096
Col-HDL (mg/dl)	51,3 ±13,9	51,8 ±15,1	0,485	48,9 ±13,7	48,3 ±14,3	0,558

Col-LDL (mg/dl)	83,8 ±29,2	75,8 ±29,1	0,0001	90,2 ±49,8	77,2 ±25,0	0,016
Trigliceridi (mg/dl)	118,6 ±60,6	115,3 ±64,7	0,423	140,8 ±63,5	147,8 ±80,0	0,305
Creatinina (mg/dl)	1,07 ±1,22	1,08 ±1,12	0,429	1,01 ±0,64	1,08 ±0,73	0,015
eGFR (mL/min/1.73m ²)	80,7 ±24,8	80,5 ±28,9	0,838	88,7 ±77,2	76,9 ±25,1	0,101
ACR (mg/g creat.)	51,9 ±136,4	39,8 ±86,4	0,039	75,0 ±161,5	75,6 ±182,5	0,960
AST (U/I)	23,3 ±12,2	22,5 ±11,5	0,458	23,0 ±8,6	27,4 ±22,8	0,233
ALT (U/I)	21,8 ±15,3	20,6 ±17,9	0,156	27,1 ±15,0	32,9 ±46,1	0,394
gGT (U/I)	44,6 ±55,4	32,8 ±52,1	0,146	74,5 ±80,2	72,7 ±111,2	0,900
Acido Urico (mg/dL)	6,3 ±1,9	6,5 ±2,2	0,792	5,3±1,8	6,1 ±1,9	0,071

I dati sono espressi come Media ± SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica;
FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; Col=colesterolo; FG=glicemia a digiuno (*fasting glucose*); ACR=albuminuria creatinuria ratio.

*Confronto tra soggetti con BMI < 30 vs ≥ 30.

4.7. Confronto dei valori medi relativi alle caratteristiche rilevate alla prima e seconda visita di controllo post-lockdown

Gli stessi parametri presi in considerazione nel confronto tra visita pre-lockdown e prima visita post-lockdown sono stati valutati anche nel confronto tra prima e seconda visita post-lockdown. I pazienti che hanno effettuato entrambe le visite sono stati 279 e il tempo intercorso tra visita 1 e visita 2 post-lockdown è stato di 8 ± 3 mesi.

I risultati sono mostrati in tabella X.

Tabella X. Confronti dei parametri antropometrici e clinici determinati alla prima e alla seconda visita post-lockdown (post-LD), in tutti i pazienti

Parametri	Visita 1 post-LD (n=279)	Visita 2 post-LD (n=279)	p
Peso (kg)	$81,5 \pm 17,6$	$80,8 \pm 17,5$	0,022
BMI (kg/m^2)	$28,7 \pm 5,6$	$28,5 \pm 5,5$	0,020
PAS (mmHg)	$148,5 \pm 21,1$	$143,4 \pm 21,0$	0,0004
PAD (mmHg)	$79,2 \pm 10,9$	$74,9 \pm 12,4$	<0,0001
FC (bpm)	$75,7 \pm 12,2$	$76,7 \pm 12,9$	0,224
FG (mg/dl)	$154,2 \pm 75,5$	$149,5 \pm 55,9$	0,380
HbA1c (mmol/mol)	$58,0 \pm 16,5$	$57,2 \pm 13,6$	0,297
Col. Totale (mg/dl)	$148,2 \pm 30,6$	$147,1 \pm 32,2$	0,581
Col-HDL (mg/dl)	$48,6 \pm 13,7$	$48,2 \pm 12,5$	0,483
Col-LDL (mg/dl)	$75,0 \pm 25,8$	$74,8 \pm 23,8$	0,935
Trigliceridi (mg/dl)	$127,6 \pm 63,1$	$125,9 \pm 59,3$	0,686
Creatinina (mg/dl)	$1,12 \pm 1,14$	$1,11 \pm 1,07$	0,361
eGFR (mL/min/1.73m^2)	$78,4 \pm 27,2$	$80,4 \pm 29,4$	0,049
ACR (mg/g creat.)	$52,4 \pm 128,6$	$57,6 \pm 128,1$	0,404
AST (U/l)	$23,9 \pm 15,5$	$22,2 \pm 9,1$	0,330

ALT (U/I)	25,6 ±33,2	21,9 ±13,3	0,330
gGT (U/I)	23,1 ±13,6	20,3 ±7,3	0,403
Acido Urico (mg/dL)	5,92 ±1,81	6,45 ±2,47	0,167

I dati sono espressi come Media ± SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica;
FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; Col=colesterolo; FG=glicemia a digiuno (*fasting glucose*); ACR=albuminuria creatinuria ratio.

4.8. Terapia farmacologica antidiabetica e altre terapie

Nel grafico 1 sono riportati i dati relativi alla terapia antidiabetica assunta dai pazienti in studio e registrata durante le visite. Abbiamo considerato la percentuale di soggetti in cui la terapia veniva modificata, sostituendo i farmaci (*switch*) o associando altri farmaci (*add-on*), distinguendo anche quanti pazienti seguivano una monoterapia piuttosto che una terapia associata con più di un farmaco ipoglicemizzante.

Nel grafico 2, invece, sono illustrati i dati relativi ad altre terapie finalizzate a controllare le complicanze e/o le comorbidità associate al diabete.

I farmaci anti-ipertensivi comprendono: ACE-i, sartani, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, diuretici; gli ipolipidemizzanti comprendono: statine, ezetimibe, inibitori di PCSK-9, fibrati.

Grafico 1. Confronti della terapia antidiabetica tra la visita pre-lockdown (pre-LD) e le due successive visite post-lockdown (post- LD)

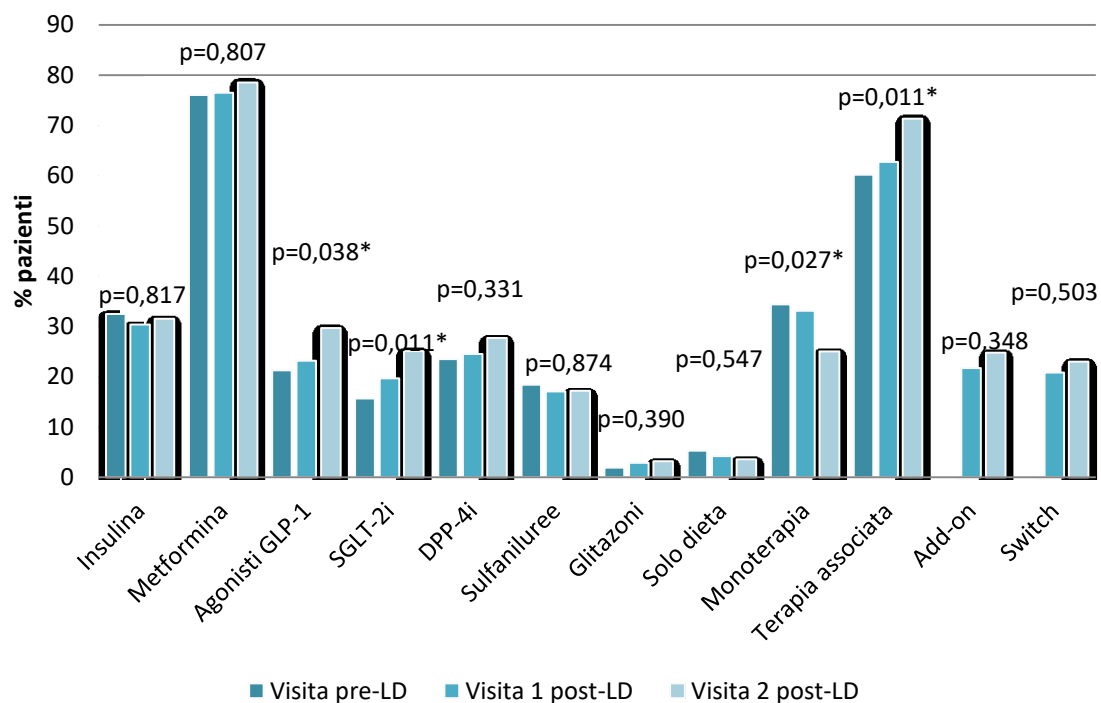
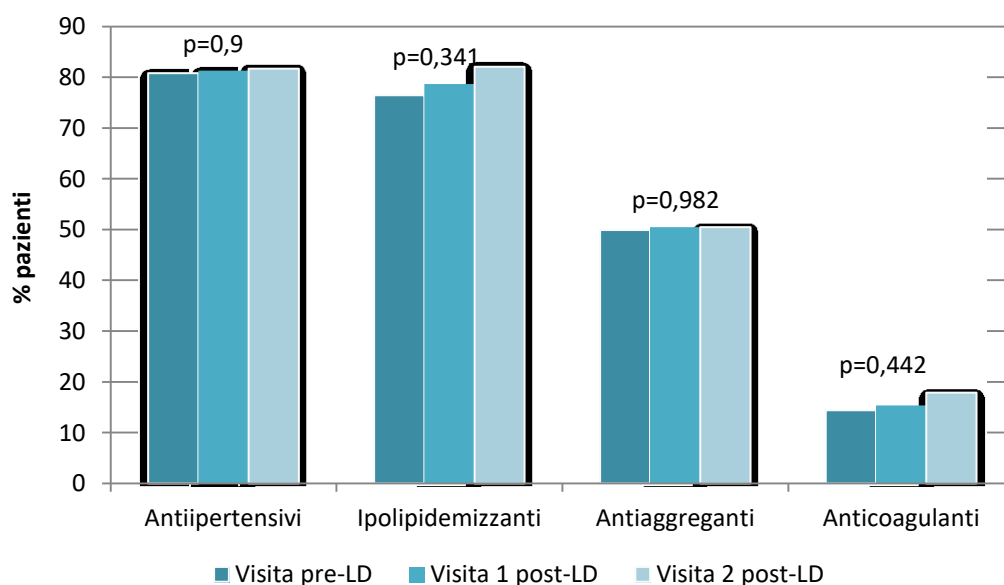


Grafico 2. Confronti di altra terapia farmacologica tra la visita pre-lockdown (pre-LD) e le due successive visite post-lockdown (post- LD)



4.9. Soggetti che hanno effettuato le visite post-lockdown in telemedicina

Tra i soggetti arruolati nello studio, 25 pazienti (6,7%), di cui 19 uomini e 6 donne, hanno effettuato la prima visita post-lockdown in modalità telematica, mediante colloquio telefonico. Benché la numerosità sia molto esigua, abbiamo comunque confrontato le principali caratteristiche di questo sottogruppo con quelle dei pazienti che hanno invece eseguito la visita in presenza.

I confronti tra i due gruppi, alla visita pre-lockdown, sono riassunti nella tabella XI, relativi alle caratteristiche demografiche e antropometriche, e nella tabella XII, relativi ai parametri bioumoral.

Tabella XI. Confronto delle principali caratteristiche demografiche, cliniche e durata di malattia nei pazienti che hanno eseguito la prima visita post-lockdown in presenza o con modalità telematica, rilevati pre-lockdown.

Parametro	Visita in presenza (n 350)	Visita telematica (n 25)	p
Uomini/Donne	219/131	19/6	0,258
Età (anni)	72 ± 11	72 ± 13	0,944
Durata DM2 (anni)	14 ± 10	14 ± 11	0,997
Visita precedente (giorni)	269 ± 105	101 ± 100	< 0,001
Peso (kg)	81 ± 18	82 ± 13	0,943
BMI (kg/m ²)	28,9 ± 5,4	28,7 ± 4,5	0,857
PAS (mmHg)	147 ± 20	144 ± 21	0,489
PAD (mmHg)	78 ± 12	81 ± 12	0,186
FC (bpm)	76 ± 13	80 ± 18	0,151

I dati sono espressi come M±SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto.

Tabella XII. Confronto dei parametri bioumorali nei pazienti che hanno eseguito la prima visita post-lockdown in presenza o con modalità telematica, rilevati pre-lockdown

Parametro	Visita 1 in presenza (n 350)	Visita telematica (n 25)	p
FG (mg/dl)	154 ± 54	191 ± 72	0,001
HbA1c (mmol/mol)	58,1 ± 14,1	77,0 ± 23,0	< 0,001
Col. Totale (mg/dl)	157 ± 36	162 ± 42	0,601
Col-HDL (mg/dl)	50 ± 14	48 ± 12	0,515
Col-LDL (mg/dl)	86 ± 44	91 ± 35	0,609
Trigliceridi (mg/dl)	129 ± 65	118 ± 52	0,442
Creatinina (mg/dl)	1,05 ± 1,01	0,95 ± 0,41	0,650
eGFR (mL/min/1.73m ²)	83 ± 50	90 ± 31	0,526
ACR (mg/g creat.)	65,8 ± 161,9	29,9 ± 29,7	< 0,001
AST (U/I)	22 ± 10	19 ± 5	0,214
ALT (U/I)	23 ± 14	19 ± 6	0,336
gGT (U/I)	46 ± 49	28 ± 19	0,354
Acido Urico (mg/dL)	5,5 ± 1,7	6 ± 1,5	0,461

I dati sono espressi come M±SD

I confronti tra i due gruppi, alla prima visita post-lockdown, sono riassunti nella tabella XIII, relativi alle caratteristiche demografiche e antropometriche, e nella tabella XIV, relativi ai parametri bioumorali.

Tabella XIII. Confronto delle principali caratteristiche demografiche, cliniche, durata di malattia e dei parametri bioumorali nei pazienti che hanno eseguito la prima visita post-lockdown in presenza o con modalità telematica, rilevati alla visita 1 post-lockdown

Parametro	Visita in presenza (n 350)	Visita telematica (n 25)	p
Uomini/Donne	219/131	19/6	0,258
Età (anni)	72 ± 11	72 ± 13	0,944
Durata DM2 (anni)	14 ± 10	14 ± 11	0,997
Visita precedente (giorni)	260 ± 177	173 ± 145	0,020
Peso (kg)	80 ± 18	80 ± 19	0,986
BMI (kg/m ²)	28,6 ± 5,5	29,4 ± 4,7	0,843
PAS (mmHg)	148 ± 20	134 ± 16	0,309
PAD (mmHg)	79 ± 12	85 ± 14	0,423
FC (bpm)	76 ± 12	80 ± 18	0,606

I dati sono espressi come M±SD

PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto.

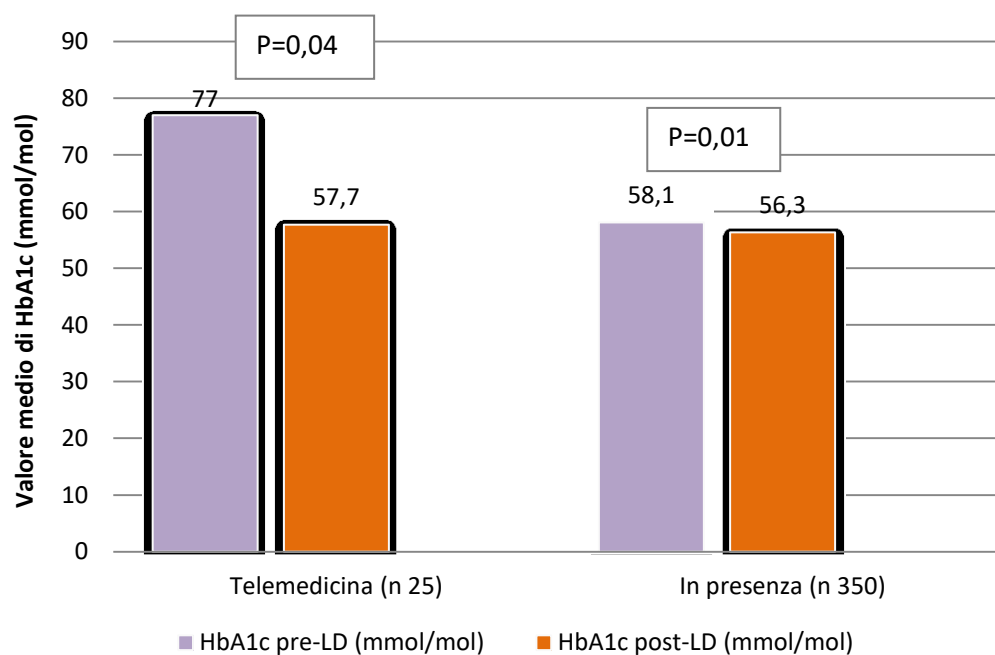
Tabella XVI. Confronto dei parametri bioumorali nei pazienti che hanno eseguito la prima visita post-lockdown in presenza o con modalità telematica, rilevati alla visita 1 post-lockdown

Parametro	Visita in presenza (n 350)	Visita telematica (n 25)	p
FG (mg/dl)	149 ± 66	134 ± 25	0,428
HbA1c (mmol/mol)	56,3 ± 15,5	57,7 ± 9,6	0,782
Col. Totale (mg/dl)	151 ± 35	145 ± 44	0,567
Col-HDL (mg/dl)	51 ± 15	53 ± 18	0,658
Col-LDL (mg/dl)	76 ± 28	87 ± 33	0,383
Trigliceridi (mg/dl)	129 ± 73	100 ± 36	0,208
Creatinina (mg/dl)	1,08 ± 0,97	0,91 ± 0,28	0,606
eGFR (mL/min/1.73m ²)	79 ± 28	94 ± 20	0,137
ACR (mg/g creat.)	70,8 ± 235	17,3 ± 19,1	0,549
AST (U/I)	24 ± 16	19 ± 5	0,300
ALT (U/I)	25 ± 27	14 ± 3	0,282
gGT (U/I)	49 ± 106	12 ± 0,6	0,544
Acido Urico (mg/dL)	5,9 ± 1,8	5,9 ± 1,6	0,962

I dati sono espressi come M±SD

Il confronto tra i valori di emoglobina glicata di entrambi i gruppi di pazienti, rilevati alla visita pre-lockdown e alla prima visita post-lockdown è mostrato nel Grafico 3. Si può notare che nel gruppo di pazienti che hanno effettuato la visita tramite la telemedicina vi è stata una riduzione più marcata dei valori di HbA1c rispetto al valore registrato al basale (HbA1c pre-lockdown = $77,0 \pm 23,0$ mmol/mol vs post-lockdown V1 = $57,7 \pm 9,6$ mmol/mol; $p = 0,04$). La differenza tra i valori medi pre-lockdown dei pazienti che hanno effettuato la visita telematica e quelli che si sono recati in presenza mostra una significatività importante ($p < 0,0001$), mentre non è altrettanto vero per i valori medi post-lockdown, la cui differenza non è più significativa ($p = 0,782$).

Grafico 3. Valori medi di emoglobina glicata rilevati alla visita pre-lockdown e alla prima visita post-lockdown



5. DISCUSSIONE

Nel presente studio abbiamo valutato l'effetto del lockdown in corso di pandemia da Covid-19 sul controllo metabolico in un gruppo di pazienti diabetici tipo 2, regolarmente afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova.

Il risultato principale è che il lockdown ha determinato un significativo miglioramento del controllo glicemico, come indicato dal valore di emoglobina glicata, e una tendenza a presentare valori di glicemia a digiuno ridotti. Tale miglioramento è risultato significativo in entrambi i sessi.

Durante il periodo di lockdown, nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, è stato frequentemente descritto un andamento sfavorevole in termini di peso corporeo, controllo glicemico, lipidico e pressorio, riconducibile alle modifiche dello stile di vita (1,2,30–32). Durante il periodo di confinamento, infatti, le persone hanno adottato (spesso forzatamente) abitudini di vita sedentarie e una dieta meno regolare e più abbondante (33); inoltre, il lockdown ha drasticamente ridotto la possibilità di interazione tra medico e paziente, oltre ad aumentare la difficoltà nel gestire la terapia farmacologica in modo autonomo (1,34). A queste limitazioni va aggiunto anche l'importante stress psicologico dei pazienti, dovuto all'emergenza sanitaria mondiale in atto, che non ha favorito la corretta gestione della malattia (35).

Tuttavia, gli studi presenti in letteratura dimostrano che non sempre il periodo di confinamento ha comportato l'adozione di un regime alimentare peggiore in termini qualitativi, anche per quanto riguarda il diabete tipo 2, e anzi in alcuni casi è stato riportato un aumentato consumo di prodotti freschi, frutta e verdura (30,36). Inoltre, l'obbligata variazione dello stile di vita potrebbe avere favorito la possibilità di dedicare più tempo alla propria salute; questa favorevole modificazione potrebbe avere interessato anche i nostri pazienti affetti da diabete tipo 2, facilitando il miglioramento che abbiamo osservato.

Va precisato che la riduzione significativa dei livelli di emoglobina glicata si è osservata nei pazienti con controllo glicemico non ottimale alla visita pre-lockdown, ovvero con valori di HbA1c ≥ 53 mMol. Al contrario, nei pazienti con

valori di HbA1c < 53 mMol al basale si è osservato un lieve, ma significativo peggioramento del controllo glicemico. Questa differenza si può riscontrare, coerentemente, anche nei valori di glicemia a digiuno, e si può ipotizzare che i pazienti con un controllo della glicemia mediamente più scarso abbiano saputo “sfruttare” meglio il periodo di confinamento e il tempo a disposizione.

Tipicamente, i pazienti con diabete mellito tipo 2 sono più anziani rispetto a quelli con diabete mellito tipo 1, meno consapevoli della loro malattia e spesso della corretta gestione farmacologica della stessa, quindi più dipendenti dalla guida dei professionisti sanitari. La maggior parte degli studi che ha indagato gli effetti del lockdown sul controllo glicemico è però incentrata su pazienti affetti da DM1 (50-57), mentre gli studi condotti nel DM2 sono meno numerosi e le loro conclusioni più discordanti.

Lo studio di Karatas et al. (3), che ha valutato l’impatto del lockdown sul controllo metabolico in pazienti diabetici tipo 2 e soggetti sani, ha descritto un peggioramento significativo, maggiore nei pazienti DM2, di alcuni parametri antropometrici (peso, BMI e circonferenza vita) e glico-metabolici (emoglobina glicata, glicemia a digiuno e trigliceridi) durante il periodo esaminato, della durata di 6 mesi. Anche in altri studi è stato osservato un peggioramento dei parametri metabolici, soprattutto in relazione all’incremento ponderale (4,37,38). L’aumento di peso, come è noto, infatti, può esacerbare una condizione di insulino-resistenza e pertanto peggiorare il metabolismo glucidico nei pazienti con DM2.

Tuttavia, analogamente al nostro studio, in letteratura esistono altri dati che associano il periodo di lockdown al miglioramento del controllo glicemico in pazienti diabetici tipo 2 (34,39), oltre al miglioramento dei valori di BMI, e colesterolo totale (40). Nel loro studio, Rastogi e coll. suggeriscono che l’adeguato controllo glicemico riscontrato durante il lockdown non sembra essere dipendente dal sesso, o da un incrementato livello di attività fisica, bensì da una più corretta alimentazione e dalla consapevolezza della propria malattia e dei target di glicemia da mantenere (41). Le variazioni di peso corporeo durante il lockdown sono descritte, globalmente, molto eterogenee, con studi che mostrano aumenti non significativi in alcuni casi (38) e riduzione in altri casi, in cui è stata registrata anche un aumentata durata di attività fisica svolta (42).

Complessivamente, nella nostra popolazione, dopo il lockdown si è osservata una riduzione significativa del peso corporeo. Questo risultato è simile a quelli dello studio di Ludwig et al. (34), che hanno valutato gli effetti della pandemia di SARS-CoV-2 sulla gestione del diabete di tipo 1 e di tipo 2, riscontrando una riduzione significativa dei valori di HbA1c durante il lockdown, proporzionale alla perdita di peso che gli stessi soggetti hanno presentato nello stesso periodo. Anche nel nostro campione, i pazienti hanno mostrato una significativa riduzione del peso corporeo, in entrambi i sessi, come pure dei valori di emoglobina glicata; tuttavia, conducendo un'analisi per sottogruppi, solo i soggetti non obesi hanno mostrato una riduzione significativa dei valori di emoglobina glicata, mentre questa non si è verificata nei pazienti obesi, né abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra calo ponderale e controllo glicemico, a differenza di quanto riportato dallo studio di Ludwig (34).

Nel nostro campione, anche il profilo lipidico è migliorato dopo il lockdown, ma solamente negli uomini, che rappresentano peraltro quasi i 2/3 del nostro campione, e nei pazienti con peggior controllo glicemico ($\text{HbA1c} \geq 53$ mmol/mol). I valori di colesterolo LDL sono migliorati indipendentemente dalla condizione di obesità. A tale proposito, i dati in letteratura sono discordanti. In uno studio italiano condotto in soggetti non diabetici, è stato descritto un aumento di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi (43), che gli Autori imputano alla riduzione dell'attività fisica. Anche l'alimentazione riveste un ruolo importante sulle modifiche del pattern lipidico: è stato dimostrato che un pasto ricco di carboidrati, ad esempio, provoca un aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi e una riduzione di colesterolo totale, LDL e HDL, nei pazienti con DM2 (44). Nello studio condotto da Biancalana et al. (45) solo i livelli dei trigliceridi – e non quelli di colesterolo - mostravano incrementi significativi e predittivi di un peggioramento glicemico nei pazienti affetti da DM2, dopo il periodo di confinamento.

Nel presente studio, la riduzione della colesterolemia totale e LDL e delle gGT è risultata significativa solamente negli uomini. Il numero di pazienti maschi che hanno effettuato la visita di controllo è comunque maggiore rispetto a quello delle donne; questa tendenza è confermata anche dagli Annali AMD 2020, che registrano una predominanza del sesso maschile tra la popolazione assistita, e in

costante aumento (46). Tale risultato suggerisce che le modifiche dello stile di vita o la maggiore aderenza terapeutica, indotte dal periodo di lockdown, siano state più favorevoli negli uomini. Dalla letteratura emerge che le donne tendono ad essere più sedentarie e che sono più inclini a consumare una dieta con cibi ad alto indice glicemico (47) e ad assumere più spuntini fuori pasto (48). In pazienti già diabetiche, è facile pensare che queste abitudini alimentari abbiano ostacolato un corretto controllo della malattia e dei parametri bioumorali, in particolare l'assetto lipidico. È noto, inoltre, che le donne risentono maggiormente dello stress psicologico e lavorativo (49).

Nello studio di Biamonte et al., riguardante l'impatto del lockdown sui pazienti con DM2 (4), è stato osservato che i soggetti maggiormente a rischio di peggioramento del controllo glicemico erano i soggetti in insulino-terapia. Pertanto, è ragionevole pensare che abbiano sofferto di più del confinamento, avendo meno possibilità di confronto e di aiuto da parte del proprio medico curante o diabetologo. Peraltro, nel nostro studio la riduzione di HbA1c si è verificata in maniera significativa proprio solo nel gruppo di pazienti anziani con età ≥ 65 anni, che rappresentano circa l'80% del campione esaminato e di cui il 32,6% seguiva un regime di terapia insulinica.

Nel presente studio abbiamo analizzato anche i cambiamenti della terapia antidiabetica effettuati dal diabetologo tra le visite pre- e post-lockdown, osservando alla visita post un aumento delle associazioni farmacologiche a discapito della monoterapia. Tali risultati sono discordanti con quelli ottenuti da Jacob et al. (50), che, al contrario, hanno registrato meno modifiche dei piani terapeutici durante i mesi di lockdown, rispetto agli stessi mesi dell'anno precedente (2019); questi risultati, contrariamente alla nostra esperienza, dimostrerebbero che la pandemia ha influenzato negativamente la possibilità di assistere al meglio pazienti con patologie cronico-degenerative (51). A tale proposito va però ricordato che la realtà italiana dei Servizi di Diabetologia garantisce un'assistenza ottimale ai pazienti diabetici, rispetto ad altre nazioni, ed evidentemente tale assistenza è stata garantita anche durante il lockdown.

I parametri considerati alla prima visita di follow-up dopo il confinamento, sono stati registrati anche ad una successiva visita (seconda visita post-lockdown) in 279 pazienti, e i risultati di entrambe le visite sono stati confrontati. Anche alla

seconda visita dopo il lockdown, peso e valori pressori sisto-diastolici hanno mostrato un'ulteriore, significativa riduzione; in tale occasione è stato osservato anche un significativo aumento della velocità di filtrazione glomerulare, indice di un miglioramento della funzionalità renale.

Infine, un aspetto estremamente rilevante che deve essere preso in considerazione in questo contesto storico è la drastica riduzione dell'accessibilità alle cure, imposta all'inizio del periodo di emergenza sanitaria. Molte persone rinunciarono volontariamente alle visite mediche previste nel periodo di lockdown, per svariati motivi, e questo potrebbe aver reso ancora più complicato il controllo delle proprie condizioni di salute, in particolare nei pazienti affetti da diabete o da altre patologie croniche (34). Nello specifico, il 49.4% dei soggetti diabetici arruolati nello studio di Ludwig et al. (34) non consultò il proprio medico di medicina generale e il 92.3% non ebbe contatti con il proprio diabetologo. In tale contesto di emergenza sanitaria, l'opzione di una visita diabetologica per via telematica può pertanto rivestire un ruolo chiave nel facilitare e ottimizzare il controllo del diabete, anche qualora non sia possibile una visita in presenza dal proprio diabetologo. Diversi studi hanno confermato l'efficacia della telemedicina nel migliorare alcuni parametri glico-metabolici nei pazienti con DM2 (52–57), mostrando talvolta un'efficacia anche maggiore rispetto alle classiche modalità di assistenza sanitaria (58).

Nel nostro studio, i dati a disposizione riguardo all'utilizzo della telemedicina durante il confinamento sono scarsi (solamente 25 soggetti hanno eseguito visite telematiche) e numericamente insufficienti per ottenere risultati statisticamente significativi. Ciò nonostante, abbiamo osservato un significativo, marcato miglioramento dei valori di emoglobina glicata nei pazienti che hanno contattato il proprio diabetologo mediante telemedicina ($HbA1c$ pre-lockdown = 77,0 mmol/mol vs post-lockdown = 57,7 mmol/mol; $p=0,04$). Questi pazienti mostravano valori di emoglobina glicata all'ultima visita pre-lockdown significativamente più elevati rispetto ai pazienti che hanno invece effettuato una visita in presenza ($HbA1c$ 75,9 mmol/mol vs $HbA1c$ 57 mmol/mol; $p<0,001$). A tale riguardo, i nostri risultati sono in accordo con altri lavori scientifici, in cui si è verificata una riduzione maggiore di $HbA1c$ nei pazienti con valori di partenza più elevati (59–62).

Infine, il presente studio ha permesso di evidenziare le differenze di genere, relative alle caratteristiche dei pazienti che afferiscono regolarmente al nostro Servizio di Diabetologia. Nel campione esaminato, infatti, alla visita pre-lockdown, abbiamo osservato le seguenti differenze statisticamente significative tra uomini e donne: le donne erano più anziane, mentre gli uomini presentavano valori maggiori di peso corporeo, pressione arteriosa diastolica, transaminasi AST e ALT, creatinina e microalbuminuria; inoltre, gli uomini mostravano valori di frequenza cardiaca, colesterolemia totale, HDL e LDL inferiori rispetto alle donne. Nonostante il peso corporeo fosse maggiore nei maschi, considerando il BMI sono le donne ad essere tendenzialmente ($p=0,060$) più in sovrappeso, coerentemente con i dati presenti in letteratura (63). Anche i risultati che riguardano gli enzimi epatici concordano con i dati di altri studi, che hanno valutato le differenze di genere nella malattia epatica (64). Questi potrebbero dipendere dal diverso pattern ormonale e in particolare, dall'effetto protettivo degli ormoni sessuali femminili a livello epatico (65). Il miglior profilo lipidico negli uomini potrebbe essere in parte attribuito ad una maggiore predisposizione da parte della classe medica al trattamento farmacologico ipolipidemizzante negli uomini rispetto alle donne. Nel nostro campione, contrariamente a quanto descritto dalla Shepard (66), secondo cui le donne affette da DM2 sarebbero più a rischio di sviluppare deterioramento della funzionalità renale e nefropatia diabetica, i parametri di funzionalità renale erano migliori nelle donne rispetto agli uomini, al momento della visita pre-lockdown.

Il presente studio presenta alcune limitazioni. Il limite principale è dato dalla mancanza di informazioni sull'attività fisica svolta e su eventuali cambiamenti delle abitudini alimentari durante il periodo di confinamento. Un altro possibile limite è rappresentato dall'esiguità del campione di pazienti che hanno usufruito della visita in regime di telemedicina.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante le sfavorevoli modifiche dello stile di vita imposte dal lockdown dovuto alla pandemia di SARS-CoV-2, nel nostro studio, condotto su 375 pazienti affetti da diabete di tipo 2 seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedale – Università di Padova, si è osservato un significativo miglioramento dei principali parametri caratterizzanti il diabete tipo 2 (peso e BMI, emoglobina glicata e profilo lipidico) tra l'ultima visita precedente il lockdown e il primo controllo ambulatoriale dopo tale periodo, avvenuto dopo un intervallo di tempo medio pari a 9 mesi. Durante il lockdown, inoltre, è aumentato significativamente il numero di associazioni farmacologiche, rispetto alla monoterapia.

Questo miglioramento, in base all'analisi statistica per sottogruppi, risulta essere significativo nei pazienti non obesi, di età ≥ 65 anni, con valore di HbA1c pre-lockdown >53 mMol, in entrambi i sessi (eccetto per il profilo lipidico, significativo solo negli uomini).

Inoltre, l'utilizzo della telemedicina, seppur modesto nel nostro campione, è risultato altrettanto efficace quanto la visita ambulatoriale in presenza, suggerendo l'utilità di modalità alternative ad una visita medica convenzionale, nello specifico per la gestione della malattia da remoto, probabilmente non solo in situazioni particolari, quale è stato il lockdown da Covid-19, ma anche nella futura pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Eberle C, Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Vol. 13, *Diabetology and Metabolic Syndrome*. BioMed Central Ltd; 2021.
2. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Jan 11;9(1).
3. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes*. 2021 Jun 1;15(3):424–7.
4. Biamonte E, Pegoraro F, Carrone F, Facchi I, Favacchio G, Lania AG, et al. Weight change and glycemic control in type 2 diabetes patients during COVID-19 pandemic: the lockdown effect. *Endocrine*. 2021 Jun 1;72(3):604–10.
5. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*. 1995;18(7):1050–64.
6. Webber S. International Diabetes Federation. Vol. 102, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013. 147–148 p.
7. Istat. Il diabete in Italia anni 2000 -2016. [wwwIstatIt](http://www.istat.it). 2017;22.
8. <https://www.siditalia.it>.
9. Gupta D, Krueger CB, Lastra G. Over-nutrition , Obesity and Insulin Resistance in the Development of -Cell Dysfunction. 2012;76–83.
10. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S14–31.
11. Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. 2015;43(1):103–22.
12. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. Vol. 12, *Expert*

Opinion on Pharmacotherapy. 2011. p. 13–30.

13. Repository ZO, Lorenzo D. University of Zurich cardio- and cerebro-vascular events in subjects with the metabolic syndrome Small , dense low-density lipoproteins (LDL) are predictors of. 2009;70(6):870–5.
14. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Kay Dunn J, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease - Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1992;12(11):1336–45.
15. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(2):88–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
16. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–22.
17. Kheirandish M, Mahboobi H, Yazdanparast M, Kamal MA. Current Drug Metabolism The international journal for timely in-depth reviews on Drug Metabolism The international journal for timely in-depth reviews on Drug Metabolism SCIENCE BENTHAM. *Curr Drug Metab.* 2017;18(2).
18. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–60.
19. Ochani RK, Kumar Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Vol. 20, *Le Infezioni in Medicina*, n. 2021.
20. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. Covid-19 and diabetes: A collision and collusion of two diseases. *Diabetes.* 2020 Dec 1;69(12):2549–65.
21. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-

- existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3.
22. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430–6.
 23. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology.* 2020 Oct;161(10).
 24. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Aug;22(8):1443–54.
 25. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: An Italian survey. *J Transl Med.* 2020 Jun 8;18(1).
 26. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, et al. Changes in weight and nutritional habits in adults with obesity during the “lockdown” period caused by the COVID-19 virus emergency. *Nutrients.* 2020 Jul 1;12(7):1–11.
 27. Timpel P, Oswald S, Schwarz PEH, Harst L. Mapping the evidence on the effectiveness of telemedicine interventions in diabetes, dyslipidemia, and hypertension: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Vol. 22, *Journal of Medical Internet Research.* JMIR Publications Inc.; 2020.
 28. Alessi J, de Oliveira GB, Franco DW, Becker AS, Knijnik CP, Kobe GL, et al. Telehealth strategy to mitigate the negative psychological impact of the COVID-19 pandemic on type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Acta Diabetol* [Internet]. 2021;58(7):899–909. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01690-1>
 29. Iftinan GN, Wathoni N, Lestari K. Telepharmacy: A potential alternative approach for diabetic patients during the COVID-19 pandemic. *J*

Multidiscip Healthc. 2021;14:2261–73.

30. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Nuñez MA, Dávalos A, et al. Covid-19 lockdown and changes of the dietary pattern and physical activity habits in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(8):1–16.
31. khare J, jindal S. Observational study on Effect of Lock Down due to COVID 19 on glycemic control in patients with Diabetes: Experience from Central India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Nov 1;14(6):1571–4.
32. Önmez A, Gamsızkan Z, Özdemir Ş, Kesikbaş E, Gökosmanoğlu F, Torun S, et al. The effect of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Turkey. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Nov 1;14(6):1963–6.
33. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P, Plasqui G, Yki-Järvinen H, Kujala UM, et al. Physical inactivity and obesity: A vicious circle. *Obesity*. 2008;16(2):409–14.
34. Ludwig L, Scheyer N, Remen T, Guerci B. The Impact of COVID-19 Lockdown on Metabolic Control and Access to Healthcare in People with Diabetes: the CONFI-DIAB Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. 2021 Aug 1;12(8):2207–21.
35. Faulenbach M, Uthoff H, Schwegler K, Spinass GA, Schmid C, Wiesli P. Effect of psychological stress on glucose control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012 Jan;29(1):128–31.
36. Ruiz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Mantilla-Escalante DC, Ulloa N, Brun P, Acevedo-Correa D, et al. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent's Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients*. 2020 Jun;12(6).
37. khare J, jindal S. Observational study on Effect of Lock Down due to COVID 19 on glycemic control in patients with Diabetes: Experience from Central India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(6):1571–4. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120303155>

38. Önmez A, Gamsızkan Z, Özdemir Ş, Kesikbaş E, Gökosmanoğlu F, Torun S, et al. The effect of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Turkey. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Nov 1;14(6):1963–6.
39. Antonio G, Chiara S, Poggi D, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Glucose control in diabetes during home confinement for the first pandemic wave of COVID - 19 : a meta - analysis of observational studies. *Acta Diabetol* [Internet]. 2021;58(12):1603–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01754-2>
40. Psoma O, Papachristoforou E, Kountouri A, Balampanis K, Stergiou A, Lambadiari V, et al. Effect of COVID-19-associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020;34(12):107756. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872720305377>
41. Rastogi A, Hiteshi P, Bhansali A. Improved glycemic control amongst people with long-standing diabetes during COVID-19 lockdown: a prospective, observational, nested cohort study. *Int J Diabetes Dev Ctries* [Internet]. 2020;40(4):476–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00880-x>
42. Ghosh A, Arora B, Gupta R, Anoop S, Misra A. Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):917–20.
43. Perrone MA, Feola A, Pieri M, Donatucci B, Salimei C, Lombardo M, et al. The Effects of Reduced Physical Activity on the Lipid Profile in Patients with High Cardiovascular Risk during COVID-19 Lockdown. 2021;
44. Meher D, Dutta D, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Chowdhury S, Mukhopadhyay S. Effect of a mixed meal on plasma lipids, insulin resistance and systemic inflammation in non-obese Indian adults with

- normal glucose tolerance and treatment naïve type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;104(1):97–102. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822713004816>
45. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Short - term impact of COVID - 19 lockdown on metabolic control of patients with well - controlled type 2 diabetes : a single - centre observational study. *Acta Diabetol* [Internet]. 2021;58(4):431–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01637-y>
 46. Manicardi V, Aglialoro A, Cavallo M, altri. *Annali AMD 2020- diabete tipo 2*. 2020.
 47. Hare-Bruun H, Flint A, Heitmann BL. Glycemic index and glycemic load in relation to changes in body weight, body fat distribution, and body composition in adult Danes. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):871–3.
 48. Grzymisławska M, Puch EA, Zawada A, Grzymisławski M. Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender? *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(1):165–72.
 49. Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, Andersson C, Eriksson JW, Weinehall L. Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jun;76(3):368–77.
 50. Jacob L, Rickwood S, Rathmann W, Kostev K. Change in glucose-lowering medication regimens in individuals with type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic in Germany. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(4):910–5.
 51. Chudasama Y V, Gillies CL, Zaccardi F, Coles B, Davies MJ, Seidu S, et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):965–7.
 52. Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017

Oct;7(1):12680.

53. Toma T, Athanasiou T, Harling L, Darzi A, Ashrafian H. Online social networking services in the management of patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov;106(2):200–11.
54. Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG. Health education via mobile text messaging for glycemic control in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2014 Dec;8(4):275–85.
55. Pal K, Eastwood S V, Michie S, Farmer A, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2014 Jun;37(6):1759–66.
56. Shen Y, Wang F, Zhang X, Zhu X, Sun Q, Fisher E, et al. Effectiveness of Internet-Based Interventions on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res.* 2018 May;20(5):e172.
57. Alharbi NS, Alsubki N, Jones S, Khunti K, Munro N, de Lusignan S. Impact of Information Technology-Based Interventions for Type 2 Diabetes Mellitus on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2016 Nov;18(11):e310.
58. Su D, Zhou J, Kelley MS, Michaud TL, Siahpush M, Kim J, et al. Does telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A meta-analysis of results from 55 randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jun;116:136–48.
59. Wu C, Wu Z, Yang L, Zhu W, Zhang M, Zhu Q, et al. Evaluation of the clinical outcomes of telehealth for managing diabetes: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(43):e12962.
60. Huang Z, Tao H, Meng Q, Jing L. Management of endocrine disease. Effects of telecare intervention on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Endocrinol.* 2015 Mar;172(3):R93-101.

61. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MBM, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine Application in the Care of Diabetes Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2013 Nov 8;8(11):e79246. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079246>
62. Kebede MM, Zeeb H, Peters M, Heise TL, Pischke CR. Effectiveness of Digital Interventions for Improving Glycemic Control in Persons with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression Analysis. Diabetes Technol Ther. 2018 Nov;20(11):767–82.
63. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (London, England). 2014 Aug;384(9945):766–81.
64. Narisada A, Shibata E, Hasegawa T, Masamura N, Taneda C, Suzuki K. Sex differences in the association between fatty liver and type 2 diabetes incidence in non-obese Japanese: A retrospective cohort study. J Diabetes Investig. 2021;12(8):1480–9.
65. Kur P, Kolasa-Wołoskiuk A, Misiakiewicz-Has K, Wiszniewska B. Sex hormone-dependent physiology and diseases of liver. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):1–26.
66. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: Mechanisms and consequences. Am J Physiol - Ren Physiol. 2019;317(2):F456–62.