

II CONGRESSO CONGIUNTO DELLA SEZIONE VENETO-TRENTINO ALTO ADIGE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA E DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI

SELVAZZANO DENTRO (PADOVA), 18 NOVEMBRE 2000

Comitato Scientifico: G. Bax, G. Beltramello, R. Bonadonna, E. Bonora, F. Calcaterra, L. Confortin, G. de Bigontina, G. De Blasi, S. Del Prato, B. Fattor, P. Gelisio, R. Mingardi, F. Mollo, E. Moro, L. Zenari, M. Zolli

Riassunti

Nefropatia diabetica: ruolo dell'eco-color doppler delle arterie intrarenali

A. Casadei, M. Floreani*, A. Fanolla**, H. Weissensteiner, G. Orion, B. Fattor, T. Monauni, U. Gaspa*, M. Marchesi

Prima Divisione Medica-Servizio di Diabetologia, Ospedale Bolzano; *Laboratorio Biochimica, Clinica Ospedale Bolzano; **Osservatorio Epidemiologico, Provincia Autonoma di Bolzano

Introduzione. Il ruolo dell'indagine eco-color doppler nella diagnosi della nefropatia diabetica non è ancora ben definito. Le informazioni fornite inoltre non analizzano in modo adeguato il compartimento vascolare che è il settore maggiormente coinvolto e sono pertanto di scarso utilizzo clinico.

Materiali e metodi. La nostra ricerca clinica ha interessato 160 pazienti diabetici tipo 2, età media $61,7 \pm 7,0$ aa, durata del diabete $10,9 \pm 7,7$ aa. La popolazione è stata suddivisa in 4 gruppi in base alle concentrazioni di albuminuria e creatinemia. Il gruppo di controllo, $n = 53$, era costituito da persone sane con età non statisticamente differente rispetto alla popolazione diabetica.

Risultati. La tabella mostra il valore medio di RI (Resistive Index) nei controlli e nei quattro gruppi e la percentuale di pazienti con RI uguale o superiore a 0,7 che rappresenta il valore soglia. Segnaliamo che il primo gruppo presenta un valore medio significativamente differente rispetto ai controlli ($p = 0,000$). Inoltre il 43,8% dei pazienti del primo gruppo ($n=28$), presenta un RI patologico in assenza di alterazioni dei comuni parametri ecografici e laboratoristici.

	Controlli	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4
n° pazienti	53	64	45	39	12
RI	$0,60 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,07$	$0,79 \pm 0,04$
% RI $\geq 0,7$	0	43,8	57,8	69,2	100%

Tra le correlazioni più significative riscontrate evidenziamo quella tra RI ed età ($r = 0,503$) e tra RI e cistatina ($r = 0,571$), nuovo marker di fil-

trazione glomerulare, che ha presentato una correlazione migliore rispetto alla creatinina ed alla clearance della creatinina.

Discussione e conclusioni. L'ECD delle arterie intrarenali e la determinazione dell'RI forniscono importanti informazioni sul grado di compromissione del comparto vascolare e permettono di individuare un gruppo di pazienti che nello stadio iniziale della nefropatia diabetica non presentano altre alterazioni ecografiche o laboratoristiche. Rimane ancora da definire se l'RI permette di individuare precocemente quei pazienti che progrediranno verso l'insufficienza renale, inoltre rimangono da definire le variazioni nel tempo e le eventuali influenze della terapia su questo parametro.

L'allele D del gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è associato con un difetto di vasodilatazione endotelio-dipendente nell'arteria femorale comune

A. Cretti, A. Solini, G. Arcaro, T. Monauni, B. Brunato, A. Lechi, E. Bonora, M. Muggeo, R.C. Bonadonna

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Verona; Dipartimento di Medicina Interna, Università di Ferrara

Il gene dell'ACE è un gene candidato per malattia cardiovascolare. La disfunzione endoteliale è considerata un fenotipo intermedio nella patogenesi di ipertensione e aterosclerosi. Al fine di valutare l'influenza del polimorfismo del gene dell'ACE sulla funzione endoteliale di soggetti giovani e sani, abbiamo determinato il genotipo dell'ACE (alleli D/I) in 92 individui non fumatori. In 88 di questi soggetti è stata misurata la vasodilatazione endotelio-dipendente (flusso-mediata) e la vasodilatazione endotelio-indipendente (indotta da 0,4 mg di nitroglicerina sub-linguale) mediante eco-doppler in due arterie di conduttanza (arteria femorale comune $n=88$, e arteria brachiale $n=84$). In 35 soggetti abbiamo applicato anche la tecnica di perfusione dell'avambraccio per misurare le risposte dei vasi di resistenza dell'avambraccio a 3 dosi scalari di due vasodilatatori endotelio-dipendenti (acetilcolina e bradichinina) e un vasodilatatore endotelio-indipendente (nitroprussiato di sodio) infusi localmente nell'arteria brachiale. L'allele D era associato con una riduzione significativa ($\Delta \sim 26\%$) della vasodilatazione endotelio-dipendente nell'arteria femorale ($p=0,02$), ma non nell'arteria brachiale ($p=0,55$) o nei vasi di resistenza dell'avambraccio ($p=0,70-0,80$). Questi risultati erano statisticamente indi-

pendenti da sesso, BMI, pressione arteriosa, lipidi, insulina e glucosio. La vasodilatazione endotelio-indipendente non era influenzata dal genotipo dell'ACE in nessun caso.

Conclusioni. In soggetti giovani e sani, l'allele D del gene dell'ACE è associato a disfunzione endoteliale selettiva dell'arteria femorale comune. Rimane da determinare se questa associazione stia a indicare un ruolo causale nell'aterosclerosi, in particolare nell'arteriopatia periferica.

Percorso diagnostico-terapeutico nel trattamento del piede diabetico acuto: esperienza di un gruppo multidisciplinare

L. Dalla Paola, V. Deanesi, L. Graziani*, A. Cogo, C. Stocchiero

Unità per la Diagnosi e il Trattamento del Piede Diabetico, Casa di Cura Villa Berica, Vicenza; *Servizio di Emodinamica Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia

Più del 50% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori vengono effettuate nei soggetti affetti da diabete mellito. Il rischio di essere sottoposto ad una amputazione è 15 volte maggiore in questi pazienti rispetto alla popolazione generale. I costi per il trattamento del piede diabetico sono ingenti e comunque molto più elevati quando viene fatto ricorso alla procedura demolitiva maggiore rispetto ad un trattamento conservativo.

In quest'ultimo ambito riportiamo l'esperienza della nostra struttura in cui dal 1998 opera un team multidisciplinare dedicato a tale patologia. Nel periodo 1/99-4/00 sono stati trattati 112 nuovi casi di lesioni acute ai piedi in soggetti diabetici: 67 pz Wagner I/II, 30 pz Wagner III, 11 pz Wagner IV e 4 pz Wagner V. In base alle caratteristiche cliniche e strumentali 70 pz presentavano neuropatia mentre 42 pz presentavano quadro neuroischemico. Tutti i soggetti con assenza di uno o entrambi i polsi tibiali e/o ABI <0,8 e/o TcPO2 <60 mmHg sono stati indirizzati alla esecuzione di esame angiografico e al trattamento di rivascularizzazione. Nel piede "acuto" il debridement chirurgico d'urgenza (sbrigliamento dei tessuti necrotici, drenaggio di flemmone, amputazioni minori) è sempre stato modulato sulla scorta dei reperti vascolari e microbiologici. L'adozione di un protocollo di trattamento standardizzato e localmente aggressivo, un idoneo assessment vascolare e infettivologico hanno permesso di mantenere su questa popolazione gli obiettivi terapeutici preventivati in termini di livello di amputazione o trattamento conservativo. In particolare sono state effettuate 4 amputazioni maggiori (tutte nella classe Wagner 5) e 55 trattamenti chirurgici al di sotto della caviglia (dalla semplice ulcerezectomia all'amputazione transmetatarsale). Solo per 1 paziente si è reso necessario un trattamento di revisione chirurgica dopo il primo intervento. Tutti i pz sono stati successivamente sottoposti a trattamento preventivo (educazione, ortesi e calzature) e follow-up clinico intensivo per la prevenzione delle recidive.

Il riconoscimento ed il conseguente controllo della componente ischemica e infettiva, considerati i fattori più negativi per la prognosi del piede diabetico, l'idoneo planning chirurgico sulla lesione ulcerata, permettono di mantenere un approccio terapeutico più conservativo nelle classi I-IV di Wagner.

Angioplastica percutanea sottopoplitea in pazienti diabetici con ulcere neuroischemiche degli arti inferiori

L. Dalla Paola, L. Graziani*, A. Cogo, V. Deanesi, C. Stocchiero

Unità per la Diagnosi e il Trattamento del Piede Diabetico, Casa di Cura Villa Berica, Vicenza; *Servizio di Emodinamica Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia

L'ischemia è uno dei fattori più importanti nel determinare la prognosi delle lesioni ulcerate del piede diabetico. Nel periodo 7/998/00 sono stati arruolati, sulla base di parametri clinici e vascolari non invasivi (ecocolordoppler-ABI-TcPO2), 32 pz diabetici (20 M e 12 F - età media 69,6±8,47 anni) con lesioni su base ischemica (Wagner II 8 pz, Wagner III 15 pz, Wagner IV 9 pz). Tutti i pz sono stati avviati a esame angiografico e, ove possibile, a simultanea procedura di rivascularizzazione tramite angioplastica percutanea (PTA). Prima e dopo la PTA sono state misurate la TcPO2 e l'ABI. Inoltre, in base ai dati morfologici radiologici è stato attribuito alla arteriopatia uno score di gravità: *grado 1* ostruzione di 1 vaso tibiale *grado 2* ostruzione di 2 vasi tibiali o femoro/poplitea *grado 3* ostruzione tibiale e femoro/poplitea moderata *grado 4* ostruzione dei 3 vasi tibiali *grado 5* ostruzione tibiale e femoro/poplitea severa *grado 6* nessun circolo tibiale o peroniero alla gamba. Si è potuto procedere alla PTA in 29/32 pz (90,6%), 5 procedure sono state eseguite in pazienti con ischemia critica. In 3/32 pz (9,4%) non è stato possibile eseguire la PTA per l'estensione e la gravità delle stenosi: di questi 1 pz è stato sottoposto a intervento di rivascularizzazione chirurgica ma successivamente amputato sotto il ginocchio per occlusione del by pass; 2 pz non sono stati considerati eligibili neppure per il trattamento chirurgico. Nella tabella vengono riportati i parametri vascolari non invasivi e lo score angiografico prima e dopo la procedura PTA:

	Pre-PTA	Post-PTA	p
Score angiografico	4,31±0,96	1,82±0,96	<0,001
ABI (20 pz)	0,49±0,20	0,80±11	<0,001
TcPO2	25,2±13,8	58,7±15,8	<0,001

Il salvataggio dell'arto inteso come guarigione con mantenimento dell'appoggio plantare si è avuto nel 100% dei soggetti trattati con PTA ed è stato ottenuto con amputazioni minori (dito/a, raggio/i, transmetatarsale, calcaneotomie subtotali, ulcerezectomie+esostectomie). Nel periodo di follow up (media 18,6±13,6 settimane) abbiamo avuto 1 riocclusione trattata con successo con nuova PTA. La nostra esperienza dimostra come la PTA sia spesso proponibile e fattibile in lesioni ischemiche degli arti inferiori dei pazienti diabetici. I nostri dati confermano, nei pazienti trattati, il miglioramento dei parametri vascolari non invasivi e lo score di severità angiografica della arteriopatia.

Il ruolo dell'ipertensione nello sviluppo delle complicanze nel diabete mellito tipo 2: risultati di un follow-up di 10 anni

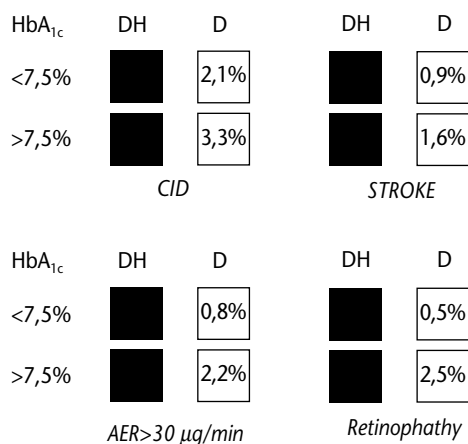
C. De Riva, F. Virgili

Unità Operativa per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Ospedale Civile Umberto I°, Mestre-Venezia

Questo studio ha indagato sul ruolo relativo dell'ipertensione nella genesi delle complicanze del diabete di tipo 2. Sono stati valutati i

pazienti durante un periodo di 10 anni iniziando dal momento della diagnosi clinica di diabete mellito (criteri WHO). Sono stati così selezionati 345 soggetti che al run-in erano già affetti anche da ipertensione essenziale e come tali in trattamento ipotensivo, costituendo un gruppo di 345 pazienti non fumatori (gruppo diabetici-ipertesi, DH). Gli eventi considerati sono stati: Albuminuria (AER>30 µg/min), Cardiopatia coronarica (CID), Stroke and Retinopatia. Al momento del run-in l'anamnesi e la clinica, anche strumentale erano negative per tali eventi. Un gruppo di controllo era costituito da 304 soggetti diabetici non-ipertesi non fumatori (gruppo D) arruolati contemporaneamente al gruppo DH. Il rilievo per 3 volte consecutive di PAO >145/95 nei soggetti D era motivo di esclusione dal follow-up. Inoltre ad ogni controllo trimestrale tutti i pz (DH e D) che mostravano alterazioni dell'assetto lipidico venivano a loro volta esclusi dallo studio. Sono stati creati 2 ranks di classificazione statistica in base ai livelli medi di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) ottenuti ogni 3 mesi, considerando come cut-off 7,5%. Al termine del follow-up sono stati così considerati 286 pz DH e 222 pz D.

Risultati. (espressi come percento)



Questi dati permettono di ipotizzare che la presenza di ipertensione, anche se in trattamento, è correlata nei soggetti diabetici ad una maggiore incidenza di complicanze, indipendentemente dal controllo metabolico. Sembra pertanto che il trattamento ipotensivo stesso, seppure necessario, non costituisca un fattore preventivo. È da stabilire se ripetute misurazioni pressorie (anche Holter) possano evidenziare dei fallimenti terapeutici (o una loro inadeguatezza) o se il differente tipo di ipotensivi possano avere impatto statistico.

Alterazioni elettroencefalografiche e cognitive in corso di ipoglicemia controllata in pazienti affetti da diabete mellito tipo 1: studio preliminare

F. Del Piccolo, C. Crepaldi, C. Musto, S. Del Prato, A. Avogaro, P. Amodio, A. Maran, A. Tiengo

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Clinica Medica 5°, Università di Padova

È stato recentemente confermato che nei pazienti con diabete di tipo 1 ed anamnesi positiva per coma ipoglicemico il rischio di episodi ipoglicemici gravi è significativamente maggiore rispetto ai pazienti che non hanno presentato tali eventi. Non è stato tuttavia ancora chiarito se le precoci modificazioni delle funzioni cognitive che si evidenziano durante ipoglicemia controllata siano espressione di un'alterazione a livello dell'encefalo.

Scopo di questo studio preliminare è quello pertanto di valutare in pazienti con diabete di tipo 1 con pregressi episodi di coma ipoglicemico le eventuali alterazioni EEG grafiche durante ipoglicemia sperimentalmente indotta con particolare attenzione alle onde β e τ espressione di encefalopatia metabolica. Sono stati studiati 7 pazienti con diabete di tipo 1 (M:5; F:2) di età media di 34±6 anni e durata media di malattia di 14±4 anni. Quattro soggetti presentavano un'anamnesi positiva per pregressi episodi di coma ipoglicemico. La metodica utilizzata è stata quella del clamp iperinsulinemico-ipoglicemico a lenta caduta (euglicemia per i primi 40 min e successivamente riduzione della glicemia a 65, 58 e 50 mg/dl) alla concentrazione di 1,5 mU/kg/min. Durante lo studio sono state valutate, le risposte sintomatiche all'ipoglicemia (con un questionario semiquantitativo), la funzione cognitiva (con il test del 4-choice reaction time) e l'analisi spettrale dell'EEG in corso di test cognitivo. In tutti i pazienti si evidenziavano alterazioni cognitive con il 4-choice reaction time a livelli glicemici di 58±2 mg/dl. Tuttavia nei pazienti con pregressi episodi di coma ipoglicemico le soglie glicemiche dei sintomi (autonomici: 50±1 vs 56±1 mg/dl, neuroglicopenici: 51±1 vs 57±1 mg/dl) risultavano ridotte significativamente. L'analisi spettrale dell'EEG ha evidenziato nei soggetti con pregressi episodi di coma ipoglicemico: a) una minore attività relativa della banda β (25±4 vs 14±3 Hz, p<0,03) in condizioni basali di euglicemia; b) un significativo rallentamento dell'attività τ (18±7 vs 21±8 Hz p<0,02) e della potenza assoluta (11±7 vs 14±8 Hz, p<0,04) in condizioni di ipoglicemia controllata. In conclusione, durante ipoglicemia controllata, nei pazienti con anamnesi positiva per comi ipoglicemici si evidenziano alterazioni cognitive ed elettroencefalografiche suggestive di encefalopatia metabolica.

Valutazione delle alterazioni qualitative delle lipoproteine nel diabete tipo 2 mediante ITP capillare

P. Gallina, E. Moro, M. Pais, G. Cazzolato, G. Bittolo Bon

Servizio di Diabetologia, ULSS 12, Ospedale Civile, Venezia

Numerosi studi hanno evidenziato come nel diabete siano presenti modificazioni del diametro, della densità e della carica elettrica delle lipoproteine, che le rendono maggiormente aterogene. Le tecniche analitiche attualmente in uso non sono singolarmente in grado di fornire una completa valutazione delle modificazioni delle lipoproteine. L'isotacoforesi capillare (ITPC) è una metodica elettroforetica ad alta risoluzione che permette di separare le molecole in esame in base alla carica elettrica netta, indipendentemente dalle loro dimensioni. Recentemente è stata dimostrata una significativa correlazione tra il profilo delle frazioni LDL separate all'ITPC ed il diametro e la carica elettrica di queste lipoproteine. Scopo di questo studio è stato valutare le modificazioni del profilo delle frazioni LDL, ottenute mediante ITPC, in soggetti affetti da diabete del tipo 2, in relazione al loro stato metabolico e ad altri fattori di rischio aterogeno. Sono stati valutati 20 pazienti affetti da diabete tipo 2 (età: 61,6±7,6 anni) ed un

gruppo di 10 soggetti sani di controllo che non presentavano differenze statisticamente significative di età, BMI e di lipidi plasmatici. La separazione delle lipoproteine mediante ITPC si è ottenuta su un capillare coated di 45 cm di lunghezza e di diametro di 75 mm applicando un voltaggio costante di 12 KV, con migrazione catodica utilizzando il metodo descritto da Nowicka et al modificato. Le frazioni proteiche, separate in funzione del loro punto isoelettrico, sono state rilevate, con spettrofotometria, a 520 nm. L'area dei picchi è stata valutata con integrazione elettronica e rapportata alla percentuale dell'area totale di ogni lipoproteina. I pazienti diabetici tipo 2 presentavano un significativo aumento delle frazioni LDL_1 ($18,8 \pm 8,8$ vs $11,6 \pm 6,9$; $p < 0,05$) ed LDL_2 ($34,2 \pm 10,4$ vs $15,0 \pm 8,4$; $p < 0,0001$) e una significativa riduzione della frazione LDL_4 ($22,3 \pm 12,5$ vs $53,5 \pm 14,3$; $p < 0,0001$). Il rapporto tra le frazioni lipoproteiche più elettronegative ($LDL_1 + LDL_2$) e quelle meno elettronegative ($LDL_3 + LDL_4$), significativamente aumentato nei soggetti diabetici ($1,29 \pm 0,68$ vs $0,42 \pm 0,33$; $p = 0,0007$), presentava una relazione statisticamente significativa sia con il compenso metabolico, valutato mediante HbA_{1c} ($r = 0,45$; $p < 0,05$) che con l'ipertrigliceridemia ($r = 0,45$; $p < 0,02$). La correlazione tra l'ipertrigliceridemia e il rapporto $(LDL_1 + LDL_2) / (LDL_3 + LDL_4)$ persisteva indipendentemente dagli altri fattori alla correlazione lineare multipla ($t = 3,74$; $p < 0,002$).

In conclusione i dati di questo studio evidenziano come all'ITPC i soggetti diabetici presentino un incremento delle frazioni più elettronegative delle LDL. Questo aumento risulta essere significativamente correlato al compenso metabolico ed alla concentrazione plasmatica dei trigliceridi.

La chetosi induce l'espressione della sintasi inducibile del monossido d'azoto nei monociti circolanti di pazienti diabetici di tipo 1

E. Iori, D. Valbusa, R. Mingardi, L. Calò, S. Vigili de Kreutzenberg, A. Avogaro

Università di Padova e Ospedale Civile di Vicenza

Nei pazienti diabetici di tipo 1 la perdita di controllo metabolico si associa a vasodilatazione che sembra favorire lo sviluppo e la progressione delle complicanze microangiopatiche: abbiamo precedentemente ipotizzato che tale vasodilatazione sia determinata da un'inappropriato rilascio di monossido d'azoto (NO). È stato recentemente osservato in monociti coltivati che l'acidosi induce un aumentato rilascio di NO mediato dalla sintasi inducibile del monossido d'azoto (iNOS). Scopo del nostro lavoro è stato di determinare se la chetosi si associa *in vivo* a un'iperproduzione di NO e se i monoliti possono essere responsabili, almeno in parte, di questo fenomeno. Undici pazienti di tipo 1 (IDDM) non complicati (età 32 ± 3 anni, BMI = $22,0 \pm 0,7$ kg/m², durata del diabete 13 ± 5 anni, HbA_{1c} $8,3 \pm 0,4\%$) sono stati studiati in tre diverse condizioni: basali (B), durante chetosi (DKA) e dopo 5 ore una volta ristabilita l'euglicemia (EU). Durante DKA, glicemia, acidi grassi liberi, corpi chetonici erano significativamente ($p < 0,01$) più elevati rispetto a B e a EU, mentre il pH ematico era significativamente ($p < 0,05$) ridotto. I nitrati plasmatici erano più elevati (18 ± 4 μmol/l) durante DKA rispetto a B (9 ± 3 , $p < 0,05$) e a EU (13 ± 4 , n.s. vs DKA). Il fattore necrotico tumorale a non era diverso nelle tre condizioni sperimentali ($2,16 \pm 0,46$ pg/ml vs. $2,62 \pm 1,02$ vs. $3,19 \pm 1,77$). L'espressione della iNOS nei monociti circolanti, valutata mediante Western blot, era significativamente più elevata durante DKA con un

incremento del $77 \pm 11\%$ rispetto a B ($p < 0,01$) mentre in EU si osservava ad una significativa riduzione ($17 \pm 4\%$) nel contenuto di iNOS ($p < 0,05$). Possiamo concludere che 1) la DKA è caratterizzata da aumentati livelli circolanti di NO; 2) durante DKA i monociti circolanti esprimono, indipendentemente dal TNF-α, l'iNOS la cui quantità viene rapidamente ridotta dopo ristabilimento dell'euglicemia. I monociti circolanti potrebbero essere almeno in parte responsabili dell'inappropriata produzione di NO durante DKA e favorire mediante vasodilatazione la comparsa di complicanze a lungo termine del diabete.

Epidemiologia assistenziale e complicanze cardiovascolari nel diabete: analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) nella ASL 18 di Rovigo

F. Mollo, A. Nicolucci*, R. Manunta, A. D'Ettore*, D. Corrado*, G. Tognoni*, G. Monesi

U.O. di Diabetologia e Mal. Del Ricambio, Azienda ULSS 18 - Rovigo; *Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio M. Negri Sud (CH)

Una fonte informativa per la valutazione della "domanda assistenziale" della popolazione diabetica può essere fornita dalle SDO che, con tutti i limiti legati alla loro compilazione, rappresentano il linguaggio condiviso attualmente da tutte le componenti cliniche ed amministrative del SSN.

Abbiamo in particolare preso in considerazione tutti i ricoveri avvenuti nell'Ospedale di Rovigo nel 1999 con particolare riferimento ai codici di diagnosi (CdD) relativi alle patologie cardio-vascolari (CHD e PVD) che sono la più importante causa di morbilità e mortalità nel soggetto diabetico.

Materiali e metodi. I CdD presenti nelle SDO fino a un massimo di 4 sono implementati utilizzando il sistema RISS, il cui modulo RISS-H consente una gamma di analisi multilivello tali da valutare ruoli ed associazioni tra effetti clinici ed effetti strutturali. I risultati sono espressi attraverso l'uso del linguaggio SAS con tabelle incrociate in termini di frequenze percentuali e rischi relativi per variabili categoriche, $media \pm DS$, mediana, range per variabili continue.

Risultati. Nel 1999 l'Ospedale di Rovigo ha prodotto 25.637 diagnosi di cui 2349 (9%) associate al DM. Le diagnosi di PVD sono state 2488 pari al 9,7% e quelle di CHD 15.344 (59,8%) di cui il 15% associate al DM. I RR sono rispettivamente pari a 1,6 e 1,8 rispetto alla popolazione non diabetica. Valutando le principali diagnosi associate alla PVD si evidenzia una prevalenza del DM del 48% in caso di gangrena, 34% con ipertensione, 26% con IRC, 27% con CHD.

Per quanto riguarda invece l'associazione con CHD la prevalenza di DM è stata 22% con ipertensione, 20% con valvulopatia aortica, 19% con insuff. cardiaca congestizia. La durata di degenza dei DM era significativamente maggiore sia in termini assoluti (16 vs 11 gg) sia in particolare in presenza di IRC, gangrena, insufficienza cardiaca congestizia, IMA antero-la., by pass A/C. L'età media dei DM è risultata inferiore in presenza di PVD (57 vs 71 a.), ipercolesterolemia e CHD (64 vs 73 a.), sdr. Coronarica intermedia (64 a.), intervento di by pass (65 a.), ipertensione (68 a.).

È stato infine possibile "mappare" il bacino di residenza di questa popolazione con la possibilità in senso prospettico di evidenziare aree a più elevato consumo di risorse.

Conclusioni. L'analisi dell'attività erogata dal SSN può fornire stime nel confronto tra popolazione con e senza diabete in Italia al di là di quanto atteso in base alle caratteristiche cliniche e fisiopatologiche della malattia. Oltre alle informazioni direttamente desumibili dalle SDO pare possibile identificare popolazioni per studi ad hoc.

Sindrome poliendocrina autoimmune tipo 1 e diabete tipo 2

C. Monciotti, M.S. Strafella, G.B. Pozzan, C. Betterle*

Dipartimento di Pediatria, *Istituto di Semeiotica Medica, Università degli Studi di Padova

Enrico giunge alla nostra osservazione all'età di 3 anni per broncopolmonite a lenta risoluzione. Anamnesi familiare e fisiologica negative. Fin dai primi mesi di vita riferiti frequenti episodi di candidiasi al cavo orale e di flogosi delle vie respiratorie. Tutte le indagini immunologiche eseguite sono risultate nella norma, tranne il riscontro di anergia cutanea per *Candida Albicans*. All'età di 4 anni viene posta diagnosi di Ipparatiroidismo ed iniziata terapia con calcio e vit. D; sempre frequenti gli episodi di onicomicosi e candidiasi mucocutanea. Tale associazione suggerisce la diagnosi di Sindrome Poliendocrina Autoimmune tipo 1 (SPA I). Lo screening autoimmunitario evidenzia positività per PCA, IFA, ACA, LKM; negativi risultano gli anticorpi anti-tiroide, antinucleo, antinsula e anti-GAD. A 5 anni compaiono alopecia areata, cheratocongiuntivite bilaterale con grave fotofobia e diarrea; A 7 anni viene posta diagnosi di IDDM. In tale occasione gli anticorpi anti-GAD e IA2 sono negativi; presente positività per ICA (10 JDF), già riscontrata a basso titolo (5 JDF) circa 5 mesi prima. Durante il follow-up Enrico presenta periodiche riacutizzazioni dei processi infettivi (unghie, cavo orale, polmoni); il metabolismo Ca-P è ben controllato. Il diabete ha un buon controllo metabolico con 3 somministrazioni giornaliere di insulina. La sintomatologia intestinale è caratterizzata da diarrea (fino a 15 scariche/die), alternata a periodi di alvo regolare. Le indagini escludono quadri di celiachia, linfangectasia intestinale, fibrosi cistica, infezioni e malassorbimento. Alla luce della segnalazione in letteratura di Ekwall et al (Lancet 352, July 25-1998), si esegue dosaggio degli anticorpi anti Triptofano Idrossilasi (TPH) che risultano positivi (34; cut-off 14).

L'evoluzione clinica del nostro caso ci permette alcune considerazioni:

- la positività per gli anticorpi anti-TPH, ha permesso di inquadrare anche il problema intestinale nell'ambito del disordine autoimmunitario;
- la persistenza della positività per ACA fa presupporre una evoluzione in Addison, per cui sarà necessario uno stretto monitoraggio della funzione surrenalica;
- la comparsa di diabete tipo 1, pur ben descritta in letteratura, non è di frequente riscontro (1,2-12%) al contrario di ipoparatiroidismo (70-90%) e del m. di Addison (60-100%);
- la positività per ICA a basso titolo, con IA2 e antiGAD negativi, in un solo riscontro prima dell'esordio non era necessariamente predittiva di IDDM. In letteratura infatti è segnalata essere presente fino al 30% dei soggetti con SPA I, associata o meno a positività per antiGAD, senza necessaria evoluzione in diabete.

È stato ipotizzato che questa bassa tendenza alla progressione in malattia sia dovuta alla mancanza di un pattern genetico tipico per IDDM e alla presenza di sottotipi di ICA a basso rischio e di anticorpi antiGAD reattivi verso differenti epitopi di GAD₆₅.

Educazione terapeutica permanente: l'esperienza con il giovane diabetico

C. Moretti, M. Giovannini, C. Palaro, P. Francescon, D. Truscia, C. Monciotti

Dipartimento di Pediatria e Divisione Ostetrica Ginecologica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

Se l'autogestione è il cardine di un corretto approccio alla malattia diabetica, l'educazione terapeutica diviene uno degli strumenti fondamentali per raggiungere tale obiettivo ed assume un particolare rilievo nel bambino e nell'adolescente diabetico.

Oltre all'educazione individuale, al momento della diagnosi e dei successivi controlli ambulatoriali, il modello educativo proposto ai nostri pazienti ha il suo maggior punto di forza nel percorso di formazione permanente che si snoda, durante l'anno scolastico, in una serie di incontri a cadenza mensile in cui i pazienti, di età compresa fra 8 e 16 anni, sono divisi per classi omogenee di età (4 classi di 20 persone in media). Questa organizzazione permette di rendere più efficace la didattica adattando temi e strumenti educativi alle diverse fasce di età. Terminata la lezione, ragazzi e medici-educatori consumano insieme la cena: questo è un ulteriore momento di educazione alimentare ma assume anche la valenza di importante occasione di socializzazione e divertimento. I ragazzi partecipano all'esperienza senza i genitori per i quali sono previsti invece incontri di gruppo separati durante l'anno. Il percorso formativo annuale si completa infine con il campo scuola invernale o estivo, esperienza di grande valore educativo, terapeutico e personale.

Dall'analisi delle opinioni dei partecipanti ai corsi di formazione emerge costante, fin dalle più giovani età, il bisogno di acquisire nuove conoscenze riguardo la malattia, soprattutto relative alla gestione quotidiana della stessa (96%) o alle nuove possibilità di cura, anche definitiva, del diabete. Emerge, con altrettanta importanza, la possibilità di fare nuove amicizie, di rivedere persone già conosciute e di ritrovarsi con altri individui che condividono la stessa malattia (89%).

Un percorso di formazione permanente di gruppo per il giovane diabetico dimostra quindi di offrire notevoli vantaggi. La molteplicità degli incontri permette di sviluppare un percorso a più tappe, con verifiche delle nozioni apprese e ripetizioni dei punti meno chiari. La periodicità mensile è una buona occasione di rinforzo del messaggio e ben si adatta al bambino ed all'adolescente, in quanto ripropone in parte il modello scolastico, a cui egli è abituato. L'utilizzo del gioco, adattato alle varie età, diviene strumento di aggregazione per i vari partecipanti, soprattutto se questi non si conoscono e permette di far passare, in modo efficace, messaggi educativi. Incontrandosi periodicamente anche il rapporto con i medici-educatori si arricchisce e permette al terapeuta di osservare in più occasioni il comportamento e l'apprendimento del bambino, svincolato dal suo ambiente familiare. Infine la dinamica di gruppo è una fondamentale occasione di socializzazione e di condivisione, soprattutto quando il giovane diabetico vi prenda parte autonomamente, senza la mediazione dei familiari.

Dall'esperienza di questi anni emerge che i ragazzi vivono queste esperienze non come un rifugio, una ghettizzazione fra consimili, ma come un'occasione per sentirsi "meno diversi", meno angosciati dalla loro condizione di malattia e dai limiti che essa impone, per poter affrontare con maggior fiducia la propria quotidianità, forti del fatto di aver capito di non essere più soli.

Diabete e dislipidemia: discrepanze tra linee guida dell'ADA e note ministeriali. L'esperienza di un servizio di diabetologia

E. Moro, M. Pais, P. Gallina, G. Bittolo Bon

Servizio di Diabetologia, ULSS 12, Ospedale Civile, Venezia

In un recente studio prospettico è stato evidenziato come la mortalità per un evento cardiovascolare, nei diabetici, sia sovrapponibile a quella riscontrata nei pazienti non diabetici che abbiano già avuto un infarto miocardico. L'American Diabetes Association (ADA) ha ritenuto di considerare il rischio cardiovascolare, nel paziente diabetico, sovrapponibile a quello di un paziente non diabetico che abbia già avuto un evento coronarico e ha suggerito pertanto di iniziare il trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante nei diabetici già a partire da valori di colesterolo LDL (LDL-C) ≥ 130 mg/dl. La normativa italiana in materia di spesa sanitaria prevede la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti nei soggetti con valori di LDL-C ≥ 200 mg/dl, in presenza di familiarità per ipercolesterolemia e/o infarto miocardico e nei soggetti con valori di LDL-C ≥ 130 mg/dl che abbiano avuto un infarto miocardico o un intervento di rivascolarizzazione o PTCA, indipendentemente dalla presenza di diabete. Scopo di questo studio è stato di valutare, in una popolazione di diabetici del tipo 2, seguiti presso un Servizio di Diabetologia, quanti sarebbero stati i pazienti da trattare con farmaci ipocolesterolemizzanti in base ai suggerimenti dell'ADA, quanti di questi avessero diritto alla rimborsabilità in base alla nota 13 e infine quanti fossero stati effettivamente trattati. Sono state esaminate retrospettivamente le caratteristiche cliniche e di laboratorio di 2489 pazienti alla visita d'ingresso al servizio di diabetologia. Applicando i suggerimenti dell'ADA 955 (38,4%) pazienti avrebbero dovuto essere trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti: di questi 189 (19,5%) erano effettivamente trattati. Il 23% dei pazienti da trattare secondo i suggerimenti ADA aveva diritto alla rimborsabilità del farmaco: di questi il 15,7% presentava valori di LDL-C ≥ 200 mg/dl e familiarità e il 7,3% perché presentava valori LDL-C > 130 mg/dl ma ≤ 200 mg/dl e aveva avuto un infarto miocardico o era stato sottoposto ad un intervento di rivascolarizzazione o PTCA. Di questi 211 pazienti, aventi diritto all'esenzione, in base alla nota 13, solo il 22,2% era effettivamente in trattamento ipocolesterolemizzante. I dati di questo studio retrospettivo evidenziano come vi sia una netta discrepanza tra i suggerimenti dell'ADA e i pazienti effettivamente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti, non solo nei pazienti in cui vi è l'indicazione al trattamento, ma anche nel gruppo di pazienti che hanno diritto alla rimborsabilità del farmaco, secondo la normativa del Ministero della Sanità. Spetta alle società scientifiche farsi carico di questi due aspetti del problema dislipidemie-diabete affinché possa essere ridotta la mortalità per cardiopatia ischemica.

Nefropatie e diabete: analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) nella ASL 18 di Rovigo

A. Nicolucci*, F. Mollo, R. Manunta, A. D'Ettore*, D. Corrado*, G. Tognoni*, G. Monesi

U.O. di Diabetologia e Mal. Del Ricambio, Azienda ULSS 18, Rovigo;
*Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio M. Negri Sud (CH)

Lo scopo dello studio è quello di eseguire un'analisi della domanda assistenziale legata alla presenza di nefropatia nella popolazione diabetica ricoverata nell'ospedale di Rovigo nel 1999.

Materiali e metodi. I codici di diagnosi (CdD) presenti nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) fino a un massimo di 4 sono stati analizzati utilizzando il software RISS il cui modulo RISS-H consente una gamma di analisi multilivello tali da valutare ruoli e associazioni tra effetti clinici e strutturali. I risultati sono espressi in termini di frequenze percentuali e rischi relativi (RR) per le variabili categoriche, media \pm DS, mediana, range, per le variabili continue.

Risultati. Sul totale delle dimissioni esaminate (25.637) nel 1999, 877 (3,4%) presentavano una diagnosi di patologia renale. La prevalenza di nefropatie era del 3% nelle SDO senza menzione di diabete e del 8,1% in quelle con diabete, pari a un RR di 2,7. Al primo posto tra i CdD più frequenti nelle SDO con nefropatia risulta proprio il DM (21%), con complicanze oculari nel 12,9% e senza complicanze nell'8,1%. Altrettanto frequente è la concomitanza di ipertensione (20,5%). Fra le patologie associate di più frequente riscontro è inoltre da segnalare lo scompenso cardiaco (12%) e la cardiopatia ischemica (7,6%). Dall'analisi della durata di degenza oltre la soglia il DM rappresenta una delle cause più importanti di aumentato carico assistenziale.

Un'analisi dell'età media dei soggetti dimessi con diagnosi di nefropatia e diabete nei diversi reparti mostra chiaramente come i pazienti afferenti ai reparti di geriatria e medicina generale siano molto più anziani.

Per quanto riguarda la comorbidità cardiovascolare, mentre la prevalenza di cardiopatia ischemica sembra essere grosso modo equivalente nei reparti con maggiori ricoveri per nefropatia e diabete, lo scompenso cardiaco è soprattutto presente nei pazienti ricoverati in geriatria e medicina generale.

Dai dati di dimissione è stato anche possibile tracciare una mappa della distribuzione geografica degli indici di ospedalizzazione per nefropatia e diabete.

Conclusioni. Questo tipo di analisi può consentire soprattutto se basata su dati di più anni di studiare il fenomeno, evidenziando aree in cui il consumo di risorse risulti più elevato. Inoltre le SDO possono fornire una prima indicazione, sebbene non esaustiva, dell'incidenza di nuovi casi di dialisi. Infatti dalle procedure eseguite nel corso del ricovero è possibile identificare quei pazienti nei quali è stata eseguita un'arteriovenostomia, indice abbastanza fedele di inizio del trattamento dialitico.

Correlazioni fra glicemia a digiuno, glicemia postprandiale ed emoglobina glicata nel diabete tipo 2

A. Quarta, F. Calcaterra, S. Lombardi, M. Muggeo, E. Bonora

Servizi di Diabetologia, Ospedali di Schio e di Arzignano e Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Verona

Nel presente studio sono state valutate le correlazioni fra le glicemie in diversi momenti della giornata e fra le stesse e l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) in un ampio campione di diabetici tipo 2 che frequentavano regolarmente il Servizio di Diabetologia di Arzignano. I criteri per la selezione erano i seguenti: 1) trattamento non insulinico; 2) disponibilità a tornare al Servizio di Diabetologia 5 volte in una giornata per misurare la glicemia in laboratorio. Sono stati esaminati 357 pazienti (età media 61 anni, durata di malattia media 8 anni). Ogni soggetto

ha avuto una misurazione della glicemia prima e 2 ore dopo colazione, prima e 2 ore dopo pranzo e prima di cena. I valori medi glicemici erano 145 ± 35 , 183 ± 55 , 146 ± 51 , 180 ± 58 e 137 ± 50 mg/dl nei 5 momenti della giornata, rispettivamente. HbA_{1c} era mediamente $6,6 \pm 1,5\%$. Prima dei pasti circa l'80% dei soggetti aveva glicemie >120 mg/dl e dopo i pasti circa il 60% aveva glicemie >160 mg/dl. Dopo colazione e anche dopo pranzo circa il 40% dei soggetti aveva escursioni glicemiche maggiori di 40 mg/dl. I coefficienti di correlazione semplice fra i valori glicemici misurati in vari momenti della giornata variavano fra 0,531 (prima di colazione vs prima di cena) e 0,713 (dopo colazione vs prima di pranzo). I coefficienti di correlazione fra le glicemie nei vari momenti della giornata e HbA_{1c} variavano fra 0,445 (HbA_{1c} vs glicemia dopo colazione) 0,496 (HbA_{1c} vs glicemia prima di pranzo). La correlazione tra glicemia media giornaliera e HbA_{1c} era 0,574. Tutte queste correlazioni erano altamente significative ($p < 0,001$). Un'analisi di regressione multipla ha mostrato che i predittori indipendenti di HbA_{1c} erano le glicemie prima della colazione, del pranzo e della cena, mentre le glicemie dopo colazione e dopo pranzo non entravano nel modello statistico, che spiegava il 32,5% della variabilità di HbA_{1c} . Questi risultati suggeriscono che 1) una significativa proporzione di diabetici tipo 2 trattati hanno esagerate escursioni glicemiche con i pasti; 2) le correlazioni fra i valori glicemici in momenti diversi della giornata non sono così forti come si potrebbe ritenere; 3) HbA_{1c} è maggiormente correlata alle glicemie preprandiali che a quelle postprandiali. Queste osservazioni hanno importanti implicazioni nel monitoraggio metabolico del diabete e nella valutazione dell'efficacia della terapia anti-diabetica.

Anticorpi anti LDL ossidate e vasculopatia aterosclerotica in soggetti con e senza diabete

C. Rossetti*, A. Lapolla*, F. Piarulli*, L. Marchioro**, M. Garbeglio*, S. Proto*, C. Fiore**, G. Pulga*, D. Fedele*

*Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Catt. Malattie del Metabolismo, Università di Padova; **Laboratorio di Patologia Clinica, ULSS 16, Padova

La vasculopatia aterosclerotica è la prima causa di morbidità e mortalità nella società occidentale; accanto ai classici fattori di rischio per la vasculopatia molti studi indicano che un aumento plasmatico di LDL (piccole e dense), costituisca un ulteriore fattore di rischio per l'aterosclerosi. La suscettibilità ossidativa delle LDL piccole e dense (ox-LDL) aumenta marcatamente in presenza di diabete, nei fumatori di sigaretta e nella dislipidemia; diverse evidenze indicano infatti un ruolo pro-aterogeno delle ox-LDL. Gli anticorpi anti ox-LDL sono considerati un marker della malattia cardiovascolare (stenosi carotidea, vasculopatia periferica, coronaropatia). Scopo del lavoro è studiare i livelli plasmatici di Ac anti ox-LDL e la vasculopatia aterosclerotica in presenza di diabete e non. Per la diagnosi di vasculopatia aterosclerotica sono state adottate sia metodiche morfo-funzionali (eco-color-doppler) che funzionali (indice pressorio tibio-brachiale o di Winsor [IW]). In base alla presenza di diabete e alla diagnosi di vasculopatia aterosclerotica abbiamo suddiviso la popolazione studiata in 4 gruppi: - gruppo A \rightarrow 30 diabetici di tipo II (non vasculopatici di neodiagnosi, I.W. $>0,90$, età media $56,8 \pm 10,9$ aa, con BMI di 29 ± 5); - gruppo B \rightarrow 30 diabetici di tipo II vasculopatici (I.W. $<0,90$, età

media $62,9 \pm 9,7$ aa, con BMI di 28 ± 3 , durata di malattia diabetica di almeno 10 aa);

- gruppo C \rightarrow 10 vasculopatici non diabetici (I.W. $<0,90$, età media $60,7 \pm 8,5$ aa, con BMI di 26 ± 4);

- gruppo D \rightarrow 14 soggetti sani di controllo compatibili per età e sesso (I.W. $>0,90$, età media $54,6 \pm 12,7$ aa, con BMI di $25 \pm 3,5$).

Con metodica eco-color-doppler, sono stati stimati: l'ispessimento medio-intimale (IMT) massimo nel distretto carotideo (determinato considerando la "far wall" della carotide comune, bulbo-carotidea e carotide interna in tre diverse proiezioni, anteriore, laterale e posterolaterale, bilateralmente); IMT massimo delle femorali comuni e delle poplitee; la presenza di placche aterosclerotiche. Gli Ac anti ox-LDL sono stati valutati con metodica ELISA.

Per ciascun gruppo abbiamo riscontrato i seguenti dati metabolici: gruppo A (glicemia a digiuno 130 ± 25 mg/dl, HbA_{1c} $7,09 \pm 1,3\%$, col. tot. $217 \pm 34,9$ mg/dL, LDLcol. $133,3 \pm 39,2$ mg/dL, TG $176,7 \pm 117,6$ mg/dL);

gruppo B (glicemia a digiuno $172,1 \pm 57,7$ mg/dL, HbA_{1c} $8,34 \pm 1,8\%$, col. tot. $224,3 \pm 30,6$ mg/dl, LDLcol. $132,8 \pm 43,4$ mg/dL, TG $153 \pm 59,5$ mg/dL);

gruppo C (glicemia a digiuno $95,6 \pm 12$ mg/dL, HbA_{1c} $5,94 \pm 0,2\%$, col. tot. 220 ± 53 mg/dL, LDLcol. $134 \pm 15,2$ mg/dL, TG $221,7 \pm 263$ mg/dL);

gruppo D (glicemia a digiuno $89,4 \pm 9,6$ mg/dL, HbA_{1c} $5,82 \pm 0,4\%$, col. tot. $215 \pm 19,9$ mg/dL, LDLcol. $134,3 \pm 20,2$ mg/dL, TG $114 \pm 91,5$ mg/dL).

I dati ottenuti evidenziano come il gruppo B presenti un titolo di Ac anti ox-LDL maggiore rispetto al gruppo D \rightarrow 14 ± 6 vs 8 ± 3 EU/ml con $p = 0,001$ e rispetto al gruppo A \rightarrow 14 ± 6 vs $8,8 \pm 4,8$ EU/ml con $p < 0,05$; confrontando il gruppo B con il gruppo C \rightarrow i livelli di anticorpi sono: 14 ± 6 vs $10,2 \pm 4$ EU/ml con $p = 0,07$. Comparando i vari gruppi in base all'IMT emerge: $AvsB \rightarrow IMT$ in $CCdx$ in A rispetto a B ($p = 0,002$); $AvsC \rightarrow IMT$ in $CCdx$ in C rispetto ad A ($p < 0,05$); $BvsC \rightarrow IMT$ in $CCsx$, $CBsx$ e $Cidx$ in C rispetto a B ($p < 0,05$); $BvsD \rightarrow IMT$ in $CBdx$ e $FCsx$ in B rispetto a D ($p < 0,05$). Abbiamo inoltre trovato una correlazione tra IMT e Ac anti ox-LDL per il gruppo A nella $CCsx$ con $r = 0,7$ e $p = 0,001$. I nostri dati sembrano così sottolineare l'associazione tra livelli di Ac anti ox-LDL e la vasculopatia aterosclerotica diabetica.

Il livello di glicazione delle IgG: un nuovo parametro di controllo metabolico?

A. Senesi, A. Lapolla, R. Serraglia, D. Favretto, L. Martano, C.N. Aricò, P. Arsia, P. Traldi, D. Fedele

*Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Catt. Malattie del Metabolismo, Università di Padova

In precedenti ricerche si è dimostrato che la tecnica (MALDI) può essere efficacemente impiegata per determinare il numero di molecole di glucosio condensate, attraverso processi di glicazione non enzimatica, su IgG. Una volta applicata a diverse classi di pazienti diabetici e a soggetti sani, chiare differenze sono state messe in evidenza: mentre nell'ultimo caso si osserva la condensazione di 1-2 molecole di glucosio, nel caso di pazienti diabetici compensati tale numero varia nell'intervallo 7 ± 2 , mentre nel caso degli scompensati 17 ± 6 . È da sottolineare come, in pazienti scompensati si osservi una variabilità particolarmente ampia nel numero di molecole di glucosio condensate su

IgG, permettendo una migliore definizione dello stato metabolico del paziente.

Nella presente ricerca si è voluto verificare la validità del livello di glicazione di IgG come parametro di controllo metabolico: a livello preliminare 10 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, (6 F e 4 M) di età media di 63 ± 11 anni scompensati sono stati valutati in fase basale e dopo ottenimento, con terapia insulinica, di un buon controllo metabolico verificato attraverso la valutazione dei livelli di glicemia e HbA_{1c} . In tali pazienti i valori medi di glicemia a digiuno erano in fase basale di 314 ± 43 mg/dl e di HbA_{1c} di $12,2\% \pm 1,2$, e dopo circa 60 giorni di 146 ± 33 e $8,1\% \pm 1,1$ rispettivamente. L'analisi con spettrometria di massa MALDI su plasma dei pazienti in studio ha messo in evidenza la stessa tendenza, consistente in un sensibile decremento delle molecole di glucosio condensate sull'immunoproteina. I valori medi prima del trattamento farmacologico erano $8,2 \pm 2$ e al raggiungimento del compenso sono giunti a $5,8 \pm 1$.

Tenendo conto dell'alta specificità della tecnica impiegata, in grado di definire con maggiore accuratezza la situazione metabolica, la tecnica stessa applicata sulla determinazione del livello di glicazione di IgG può essere considerata un nuovo ed efficace strumento per il controllo metabolico del paziente diabetico.

La funzione ventricolare sinistra nel diabete mellito tipo 2 (DM2): effetti del trattamento con sulfonilurea o insulina

S. Vigili de Kreutzenberg, R. Scognamiglio, M. Palisi, S. Ninkovic, A. Tiengo, A. Avogaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Padova

I pazienti con DM2 presentano un rischio di cardiopatia ischemica e di scompenso cardiaco almeno tre volte superiori rispetto ai non diabetici. Il preconditionamento ischemico è un potente meccanismo endogeno con il quale il miocardio si protegge dagli insulti ischemici. Le sulfoniluree, cardine della terapia del DM2, inibiscono i canali del potassio ATP-dipendenti determinando, a livello dei miociti, una perdita del preconditionamento ischemico. Scopo dello studio è stato valutare il differente impatto del trattamento con insulina (I) o con glibenclamide (G) sulla funzione ventricolare sn, e riposo e durante esercizio isometrico in 19 DM2 (M/F=14/5; età= 61 ± 2 anni; BMI= $29,3 \pm 0,78$ kg/m²), senza complicanze di rilievo, affetti da cardiopatia ischemica, dopo 3 mesi di terapia con I e con 3 mesi di terapia con G. I e G venivano somministrate random in cross-over. In ogni studio venivano valutati HbA_{1c} , glicemia, insulinemia, C-peptide, FFA, Colesterolo totale, -LDL, -HDL, trigliceridi, fibrinogeno, B-OH-butirrato, lattato, piruvato, acetoacetato; veniva inoltre eseguito un ecocardiogramma 2D a riposo e durante sforzo isometrico. Durante i 2 diversi trattamenti il controllo glicemico veniva mantenuto sovrapponibile. I parametri biomorali non mostravano variazioni significative dopo terapia con I o con G; i valori pressori, la frequenza cardiaca, l'indice di volume telediastolico ventricolare sinistro (LVEDVI) ($G=109 \pm 20$; $I=109 \pm 19$ ml/m², $p=ns$), la frazione di eiezione (LVEF) ($G=43 \pm 7$; $I=46 \pm 8\%$, $p=ns$) e il "wall motion score index" del ventricolo sinistro (LVWMSI) ($G=2,22 \pm 0,28$; $I=2,20 \pm 0,29$; $p=ns$) pure erano simili nello studio basale. Al picco dello sforzo isometrico (handgrip) la frequenza cardiaca e la pressione sistolica aumentavano similmente; dopo trattamento con G la LVEF di picco si riduceva significativamente (43 ± 7 vs 37 ± 12 ;

$p < 0,005$) e LVWMSI aumentava significativamente ($2,22 \pm 0,28$ vs $2,98 \pm 0,24$; $p < 0,005$) rispetto ai valori basali, mentre dopo trattamento con I, LVEF di picco (46 ± 8 vs 45 ± 11 ; $p=ns$) e LVWMSI ($2,20 \pm 0,29$ vs $2,25 \pm 0,25$; $p=ns$) erano sovrapponibili ai valori basali. Di conseguenza, al picco dell'esercizio, la LVEF era più elevata (37 ± 12 vs 45 ± 11 ; $p < 0,001$) e il LVWMSI più basso ($2,25 \pm 0,25$ vs $2,98 \pm 0,24$; $p < 0,001$) dopo trattamento con I rispetto a G. In conclusione, il trattamento con I determina una migliore risposta degli indici di performance ventricolare allo sforzo isometrico rispetto alla terapia con G.

L'attivazione della via delle esosamine può contribuire alla suscettibilità per la nefropatia diabetica

P. Vitale, M.C. Marescotti, M. Nicoletti, G. Ossena, R. Trevisan, A. Tiengo, S. Del Prato

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

La via delle esosamine è stata implicata nella riduzione di insulinosensibilità associata alla cronica iperglicemia (glucotossicità). Studi più recenti hanno indicato che l'attivazione di questa via enzimatica può contribuire alla regolazione della espressione di fattori di crescita (TGF β 20), della fibronectina ed alla modulazione delle protein-chinasi, tutti fattori implicati nella patogenesi delle complicanze diabetiche. Pertanto, questo studio è stato disegnato per verificare se la via delle esosamine sia preferenzialmente attivata in pazienti diabetici tipo 1 nefropatici. A tal fine sono stati studiati fibroblasti, provenienti da biopsie cutanee, di pazienti con diabete di tipo 1 (durata della malattia >25 anni) con o senza nefropatia e di soggetti normali. L'espressione di GFAT (glutamina-fruttosio-6-P-amido-transferasi, enzima limitante la via delle esosamine) e di fibroblasti proliferanti (passaggi 5°-10°) coltivati sia in concentrazione di glucosio normale (5 mM) che elevata (30 mM). Per verificare se i risultati ottenuti potessero essere indotti anche dai prodotti del GFAT, gli esperimenti sono stati ripetuti coltivando i fibroblasti in condizioni di normale concentrazione di glucosio ed elevata concentrazione di glucosamina (12 mM).

Risultati. In presenza di glucosio 5 mM la quantità di GFAT era tendenzialmente ridotta nei pazienti diabetici nefropatici ($0,42 \pm 0,18$ u.a.) rispetto ai pazienti non nefropatici ($0,71 \pm 0,18$ u.a.) o ai soggetti di controllo: $0,60 \pm 0,08$ u.a.). Analogamente, l'espressione di fibronectina non risultava significativamente diversa nei fibroblasti dei 3 diversi gruppi ($0,68 \pm 0,17$; $0,78 \pm 0,16$; $0,96 \pm 0,23$ u.a.) nei diversi gruppi di pazienti. L'incubazione con glucosio 30 mM comportava un significativo incremento della quantità di GFAT nei fibroblasti dei pazienti con nefropatia (+92%), rispetto a quanto osservabile con i fibroblasti di pazienti non nefropatici (+14%) o dei soggetti di controllo (+16%). Le concomitanti variazioni di fibronectina erano pari a +62% rispetto a +5% e +26%. L'incubazione con glucosamina 12 mM comportava un incremento di GFAT pari a +56% nei fibroblasti dei soggetti controllo e +23% dei diabetici senza nefropatia, ma nelle cellule dei pazienti diabetici nefropatici si verificava un aumento ben maggiore (+150%). Anche la fibronectina aumentava nei fibroblasti da soggetti di controllo (+33%) ma l'aumento era maggiore nei fibroblasti dei diabetici nefropatici (+87%) che in quelli senza nefropatia (3%). Raggruppando tutti i dati otte-

nuti, le variazioni di GFAT e di fibronectina risultavano positivamente correlate, sia includendo ($r=0,53$; $p=0,024$) che escludendo ($r=0,56$; $p=0,02$) i risultati ottenuti nelle cellule dei soggetti di controllo.

Conclusioni. L'iperglicemia e l'elevata concentrazione di glucosami-

na inducono simili effetti nelle quantità di GFAT e fibronectina nei fibroblasti. Questo ci fa supporre che l'effetto dell'iperglicemia nella nefropatia diabetica possa essere mediato dall'attivazione della via delle esosamine. Tale via sembra essere più sensibile all'iperglicemia nei fibroblasti dei pazienti con nefropatia diabetica.