

# VI CONGRESSO INTERASSOCIATIVO REGIONALE DELLA SEZIONE LOMBARDIA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA E DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI

DESENZANO DEL GARDA, BRESCIA, 20-21 OTTOBRE 2000

Comitato Scientifico: A. Cimino, G. Marelli, I. Nosari, B. Solerte

## Riassunti

### Predizione genetica e immunologica del diabete di tipo 1 in una popolazione neonatale: risultati preliminari dello studio DIABFIN

L. Barbieri, F. Meschi, R. Buzzetti, G. Chiumello, E. Bosi e Gruppo Progetto Nazionale DIABFIN

Clinica Pediatrica e Laboratorio Autoimmunità, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

**Introduzione.** La patogenesi del diabete mellito di tipo 1 è riconducibile a un'aggressione autoimmune diretta contro le  $\beta$ -cellule pancreatiche culminante nell'impossibilità di mantenere un'adeguata omeostasi glico-metabolica. I fattori eziologici sono tuttora sconosciuti, ma dati epidemiologici indicano la genesi multifattoriale della malattia, includendo il coinvolgimento di fattori ambientali che agirebbero su un substrato genetico di suscettibilità, legato soprattutto a particolari aplotipi HLA di classe II. Esistono due categorie di variabili che si possono utilizzare per condurre uno studio di predizione di malattia e coinvolgono la valutazione di suscettibilità genetica HLA e lo studio delle diverse specificità anticorpali anti-isola pancreatiche. Nel 1999 è stato avviato il progetto finalizzato del Ministero della Sanità denominato DIABFIN, con base multicentrica (Milano, Roma, Genova) e rivolto alla predizione del diabete di tipo 1 infantile basato sullo screening genetico neonatale e successivo screening anticorpale nei soggetti geneticamente a rischio.

**Pazienti e metodi.** Presso l'Unità Operativa dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano sono stati reclutati 1.588 neonati di razza caucasica nati dall'Ottobre 1999 a oggi. È stato eseguito un prelievo di sangue dal cordone ombelicale al momento del parto per effettuare lo screening per gli alleli HLA di suscettibilità DRB1 (DR3, DR4) e DQB1 (DQB1\*0302). Sulla base di tali alleli abbiamo distinto un genotipo ad alto rischio di sviluppare la malattia (DR3/DR4, DQB1\*0302) e un genotipo a rischio moderato (DR4/DR4, DQB1\*0302 o DR3/DR3 o DR4/DRx, DQB1\*0302 con x diverso da 3 e 4). Ai genitori viene chiesto il consenso informato secondo le direttive di Helsinki. I soggetti risultati a rischio elevato o moderato allo screening genetico verranno richiamati a 1 anno di età per la ricerca dei markers immunologici (GADA, IAA, IA2A) mediante prelievo capillare.

Nei soggetti positivi per almeno un autoanticorpo verrà condotto uno studio metabolico sulla funzione  $\beta$ -insulare (test al glucagone). Vengono inoltre raccolte in un questionario informazioni relative alle possibili variabili implicate nella genesi della malattia al momento del parto e a distanza di 1 anno nei soggetti con rischio aumentato.

**Risultati.** Dei 1588 neonati arruolati abbiamo informatizzato i dati relativi a 945 neonati, di cui 483 maschi e 462 femmine, con un peso medio alla nascita di  $3258 \pm 0,501$  e lunghezza media di  $49,8 \pm 2,5$ , 68,4% nati da parto eutocico, 30,4% da TC e 1,2% da parto distocico. Sono stati tipizzati per l'HLA 585 campioni di cui il 1,2% (7 soggetti) ha un genotipo ad alto rischio e l'8,5% (50 soggetti) a rischio moderato.

**Conclusioni.** Quest'indagine ha consentito di individuare la distribuzione degli alleli di suscettibilità per il diabete tipo 1 nella popolazione generale. Il follow-up nel tempo dei soggetti geneticamente ed immunologicamente a rischio potrà fornire preziose informazioni circa l'eziologia e la patogenesi di questa malattia autoimmune. Inoltre, con l'identificazione degli individui a rischio si potranno implementare alcuni protocolli di prevenzione primaria.

### Influenza del controllo metabolico sulla funzione ventricolare sinistra in pazienti con diabete mellito di tipo 1

M. Bernasconi\*, L. Castiglioni\*, I. Franzetti\*, E. Pigni\*, A.M. Grandi\*\*, P. Marnini\*, A. Venco\*\*

\*U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale di Circolo, Varese; \*\*Cattedra di Medicina Interna Università dell'Insubria, Varese

Il danno cardiaco che si sviluppa in corso di diabete mellito è caratterizzato dalla comparsa in un primo tempo di disfunzione diastolica, e successivamente di disfunzione sistolica, con possibile evoluzione verso lo scompenso cardiaco congestizio. Le alterazioni funzionali sono almeno in parte sostenute da modificazioni della struttura miocardica, quali la formazione di microaneurismi e l'aumento del tessuto fibroso interstiziale. Studi recenti hanno dimostrato come uno stretto controllo metabolico ritardi la comparsa e rallenti la progressione delle complicanze della malattia diabetica, comprese le alterazioni a carico del cuore. Ci è parso pertanto interessante valutare se la disfunzione cardiaca preclinica nei pazienti diabetici sia influenzata almeno in parte dall'entità del controllo metabolico e perciò reversi-

bile. Abbiamo quindi preso in esame un campione costituito da 27 soggetti con diabete tipo 1 reclutati presso il ns. centro. I pazienti presi in esame erano in terapia insulinica ed avevano  $HbA_{1c} > 7,5\%$ ,  $BMI < 26$ , PA media delle 24 ore  $< 130/80$  mmHg) e non presentavano segni clinici e strumentali di cardiopatia. Per ogni paziente sono state valutate in condizioni basali e 6 mesi dopo: il profilo pressorio delle 24 ore, variabili cliniche (età, durata della malattia, BMI, RVF), emoglobina glicata, profilo glicolipidico, funzionalità tiroidea ed epatorenale e parametri ecocardiografici quali DD (diametro telediastolico VS); LVMi (massa VS indicizzata per la superficie corporea);  $-dD/dt$  (velocità massima di accorciamento sistolico del diametro VS);  $+dD/dt$  (velocità massima di incremento diastolico del diametro VS);  $dW/dt$  (velocità massima di assottigliamento diastolico della parete posteriore VS) con ecocardiografia M-mode.

In base al livello di emoglobina glicata al controllo dopo 6 mesi, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: un gruppo A, formato da 9 pazienti con emoglobina glicata  $< 7,5\%$  e un gruppo B formato da 18 pazienti che non hanno conseguito un compenso soddisfacente. Nel gruppo A il conseguimento del migliorato controllo metabolico si è associato ad un miglioramento statisticamente significativo degli indici di funzione diastolica del vs ( $+dD/dt$   $p < 0,0001$  e  $dW/dt$   $p < 0,0004$ ), mentre del gruppo B  $+dD/dt$  è peggiorato. I risultati ottenuti sono stati espressi come valore medio  $\pm$  deviazione standard.

L'elaborazione statistica dei risultati è stata realizzata utilizzando il test t di Student per dati appaiati e per dati non appaiati. Il calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per valutare correlazioni lineari tra 2 variabili. L'ipotesi nulla è stata rifiutata per  $p < 0,05$ . I dati ottenuti avvalorano l'ipotesi che nello sviluppo della disfunzione del VS giochi un ruolo importante il controllo metabolico e che tale disfunzione sia, almeno in parte reversibile attraverso il conseguimento di livelli glicemici accettabili; ovviamente questi dati sono da confermare con un ampliamento della casistica, ma già da ora sottolineano l'importanza di studiare in modo accurato la funzione del VS nei pazienti diabetici con particolare attenzione alla fase diastolica, vista l'elevata predittività che la disfunzione diastolica ha nello sviluppo della cardiomiopatia diabetica.

#### Leptina in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1: uno studio longitudinale di 1 anno

E. Calzi, L. Barbieri, S. Riboni, S. Zonca, K. Perackis, S. De Poli, R. Bonfanti, G. Chiumello

Clinica Pediatrica III, Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Istituto Scientifico S. Raffaele, Università degli Studi di Milano

I pazienti diabetici di tipo 1 mostrano un'importante variazione del peso corporeo durante il primo anno di trattamento insulinico. L'insulina è direttamente ed indirettamente interessata nella regolazione della secrezione di leptina. Tuttavia, sono stati descritti risultati discordanti in pazienti all'esordio e durante il primo anno di diabete. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la correlazione tra i parametri auxologici e metabolici e le variazioni della leptina in una coorte di pazienti con diabete mellito di tipo 1 all'esordio e durante il primo anno di trattamento. Da un gruppo di 300 pazienti diabetici seguiti regolarmente durante il primo anno di malattia, abbiamo stu-

diato 26 pazienti (14 M, 12 F), con un'età media di  $12 \pm 2,5$  anni (range 6,0-15,8). 10 pazienti hanno presentato all'esordio basso peso ( $rbw < 85\%$ ) e 16 pazienti un peso normale ( $rbw 85-115\%$ ). Abbiamo valutato i parametri metabolici ( $HbA_{1c}$ , pH, C-peptide, dose insulinica), auxologici (peso, altezza, peso corporeo relativo, altezza SDS, BMI) all'esordio, a 6 e 12 mesi di trattamento insulinico. La leptina è stata misurata con un metodo radioimmunologico all'esordio del diabete entro 6 giorni dalla prima somministrazione di insulina e dopo correzione della chetoacidosi se presente e in ciascuna fase del follow-up.

**Risultati.** All'esordio il log. dei livelli di leptina, normalizzato per BMI, sesso, età, è risultato normale range di riferimento ( $3^{\circ}$ - $50^{\circ}$  centile), media  $0,54 \pm 0,29$  ng/ml. I livelli di leptina hanno mostrato un decremento al 6° mese e un incremento successivo (a 6 mesi  $0,49 \pm 0,3$ , a 12 mesi  $0,56 \pm 0,34$ ,  $p = 0,01$ , Anova) e una significativa correlazione tra loro ad ogni time-point del follow-up. I livelli di leptina non erano differenti tra i pazienti sottopeso e normopeso durante il follow-up (rispettivamente  $0,6$  vs  $0,45$ ,  $0,54$  vs  $0,41$ ,  $0,6$  vs  $0,42$ , ng/ml) e non c'era correlazione tra le variazioni dei livelli di leptina e le variazioni del BMI. I valori di leptina erano correlati in modo significativo al BMI, alla dose di insulina e al sesso all'esordio non in stato di acidosi e a 12 mesi di malattia. Tuttavia al 6° mese i livelli di leptina erano correlati con il BMI ma anche alla funzione residua delle  $\beta$ -cellule (C-peptide) e al controllo metabolico ( $HbA_{1c}$ ).

**Conclusioni.** Abbiamo confermato che nei pazienti con IDDM all'esordio della malattia i livelli di leptina erano nel range di normalità e che successivamente hanno mostrato un decremento al 6° mese seguito da un successivo incremento. I livelli di leptina sono spiegati dalle variazioni del BMI e del sesso come nei soggetti normali, ma al 6° mese esiste una relazione negativa con la secrezione residua di insulina che può spiegare il decremento dei livelli di leptina. Questi dati suggeriscono un ruolo del C-peptide nella regolazione della secrezione di leptina, ma questo nuovo risultato necessita di essere confermato da studi con una popolazione più ampia.

#### Iperensione arteriosa e retinopatia diabetica in pazienti diabetici di tipo 2

A. Cappellini, P. Lazzari, P. Ruggeri

Centro Antidiabetico, 1ª Divisione Medica, Az. Istituti Ospitalieri di Cremona

Allo scopo di indagare le relazioni tra ipertensione arteriosa (IA) (criteri OMS) e retinopatia diabetica (RD) nel diabete di tipo 2, sono stati studiati 2 gruppi di diabetici: uno con IA (costituito da 156 soggetti), e l'altro (gruppo di controllo) senza IA (42 soggetti). I 2 gruppi erano strettamente comparabili per età ( $66,8 \pm 6,5$  vs  $66,1 \pm 6,1$  aa), sesso ( $59,5\%$  M vs  $51,2\%$  M), durata del diabete ( $11,6 \pm 8,2$  vs  $12,9 \pm 8,2$  aa) e controllo glicemico (glicemia a digiuno  $148,5 \pm 27,1$  vs  $151,6 \pm 26,7$  mg/dl;  $HbA_{1c}$   $8,3 \pm 2,5$  vs  $8,3 \pm 2,5\%$ ). La RD è stata indagata mediante oftalmoscopia diretta a pupille dilatate e, quando indicato per la definizione della diagnosi, con fluorangiografia retinica. La prevalenza della RD era più elevata negli ipertesi ( $28,8\%$ ) ( $22,4$  background,  $6,4\%$  proliferante) che nei normotesi ( $9,5\%$ ) ( $7,1\%$  background,  $2,4\%$  proliferante) ( $p = 0,000008$ ). Il fibrinogeno, il colesterolo totale ed HDL, i trigliceridi ed il body mass index erano simili in pazienti con e senza RD sia negli ipertesi che nei

normotesi. Il colesterolo LDL era più elevato nei pazienti con RD che in quelli senza RD negli ipertesi ( $154,7 \pm 42,6$  vs  $135,6 \pm 40,8$  mg/dl,  $p=0,01$ ), essendo simile nei normotesi con e senza RD. La frequenza di malattia coronarica, arteriopatia periferica, neuropatia somatica, aumentata escrezione urinaria di albumina ( $>30$  mg/24 h) e fumo di sigaretta era simile nei pazienti con e senza RD sia negli ipertesi che nei normotesi. La terapia insulinica (sola o associata ad ipoglicemizzanti orali) era più frequente nei soggetti con RD negli ipertesi ( $42,2\%$  vs  $10,8\%$ ,  $p=0,0002$ ), essendo simile nei normotesi con e senza RD.

I risultati di questo studio mostrano un significativo aumento della RD nei soggetti diabetici ipertesi. Tra le variabili considerate, solo il colesterolo LDL e la terapia insulinica risultano associate alla RD in presenza IA, suggerendo in questi pazienti la coesistenza di un aumentato rischio cardiovascolare e di una maggior severità della malattia diabetica.

#### Caratterizzazione metabolica dei riceventi un trapianto di isole dopo rene: identificazione di parametri *in vitro* e *in vivo* predittivi di funzione

B. Clissi, P. Maffi, A. Caumo, L. Aldrighetti, R. Nano, D. Guiducci, M.V. Taglietti, V. Di Carlo, A. Secchi, F. Bertuzzi

Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

Il trapianto di isole pancreatiche è stato proposto come alternativa al trapianto di pancreas nella cura del diabete mellito di tipo 1. Nonostante le sue potenzialità, i risultati clinici sono spesso limitati e imprevedibili. In questo studio abbiamo effettuato una completa caratterizzazione *in vitro* delle preparazioni di isole destinate al trapianto. Tra i parametri di vitalità usati, abbiamo introdotto la valutazione della concentrazione del calcio citosolico. Le preparazioni selezionate in base a questi parametri sono state trapiantate in 15 pazienti affetti da diabete di tipo 1 già sotto immunosoppressione per un precedente trapianto di rene. Dopo trapianto in tutti i riceventi si è osservato un aumento dei valori di C-peptide ( $>0,5$  ng/ml, media  $2,9$  ng/ml, range  $0,8-7,5$ ), dimostrando l'assenza di casi di mancata funzione del trapianto. Otto pazienti sono già diventati insulino indipendenti ( $0,54\%$ , follow-up 1-24 mesi) ed altri 6 hanno dimezzato il loro fabbisogno insulinico. I riceventi hanno migliorato sia la sensibilità insulinica (calcolata con il metodo HOMA), sia la emoglobina glicosilata ( $HbA_{1c}$  pre-trapianto  $8,3 \pm 0,3\%$  verso  $6,4 \pm 0,4$ ,  $6,3 \pm 0,4$ ,  $6,4 \pm 0,5\%$  a 3, 6, 12 mesi rispettivamente,  $p>0,01$ ). La capacità secretoria delle isole è stata valutata *in vivo* mediante test all'arginina e IVGTT. I riceventi diventati insulino indipendenti hanno mostrato una risposta insulinica bifasica allo stimolo con glucosio, mentre gli altri ancora insulino dipendenti l'assenza della prima fase della secrezione ed un aumento del rilascio di proinsulina. La concentrazione di calcio citosolico *in vitro* delle isole e la glicemia a digiuno al mattino, dopo sospensione per 12 ore della insulina lenta, valutata ad 1 mese dal trapianto, correlano con il fabbisogno insulinico 6 mesi dopo (Spearman test:  $p<0,01$ ). Il nostro studio dimostra che il trapianto di isole può avere successo anche nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 sotto terapia immunosoppressiva convenzionale e proponiamo alcuni parametri *in vivo* e *in vitro* rappresentativi di funzione  $\beta$ -cellulare come predittivi del successo clinico del trapianto.

#### Citochine intracellulari nei pazienti con diabete mellito tipo 1: studio di follow-up

G. D'Annunzio, M.A. Avanzini, R. Giacchero, E. Lenta, L. Ciardelli, C. Malattia, A. Alibrandi, \*A. Pistorio, \*\*R. Lorini

Clinica Pediatrica e \*Unità di Biometria, Direzione Scientifica, IRCCS Policlinico San Matteo Pavia; \*\*Dipartimento di Pediatria, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

Il diabete mellito tipo 1 è una malattia autoimmune caratterizzata dallo squilibrio fra le sottopopolazioni linfocitarie Th1 e Th2. Scopo del presente studio è stato valutare le citochine intracellulari, quali IL-2 e IFN- $\gamma$  come espressione di attivazione Th1 e IL-4 come espressione di attivazione Th2 in pazienti con diabete mellito tipo 1. Le citochine sono state determinate in linfociti periferici mediante citometria a flusso. Sono stati valutati 17 pazienti neodiagnosticati (10 M e 7 F), di età compresa fra 6,5 e 20,3 anni e 14 soggetti sani di pari età e sesso. Dieci pazienti sono stati rivalutati dopo 15 mesi e gli altri 7 dopo 8 anni. In tutti i pazienti alla diagnosi e durante il follow-up sono stati determinati con metodo RIA i marker sierologici di autoimmunità  $\beta$ -cellulare (GADA e IA-2A) ed è stata effettuata la tipizzazione HLA e l'analisi molecolare della regione DQ. Alla diagnosi solo la percentuale di cellule produttrici IFN- $\gamma$  era inferiore nei pazienti rispetto ai controlli ( $p=0,008$ ). Dopo 15 mesi la percentuale di cellule produttrici IL-2 era superiore rispetto all'esordio ( $p=0,046$ ), ma simile ai controlli, mentre nessuna differenza significativa è stata osservata per le cellule produttrici IFN- $\gamma$  o IL-4. Nei 7 pazienti rivalutati dopo 8 anni la percentuale di cellule produttrici IL-2 e IFN- $\gamma$  era superiore rispetto alla diagnosi ( $p=0,042$ ), ma simile ai controlli, mentre la percentuale di cellule secernenti IL-4 non presentava differenze significative. Nessuna correlazione è stata evidenziata fra il profilo delle citochine intracellulari ed età cronologica, livelli di autoanticorpi, e medie di emoglobine glicate. Nessuna associazione è emersa fra il profilo delle citochine intracellulari e antigeni HLA ed eterodimeri di suscettibilità della regione DQ. Studi sperimentali su topi NOD hanno evidenziato l'effetto citotossico diretto e immunomodulante indiretto delle citochine nel mediare la risposta immune. Il nostro studio evidenzia uno squilibrio della attività Th1 solo alla diagnosi di diabete mellito tipo 1, che regredisce nel corso del follow-up.

#### L'ecocardiografia da stress con dipiridamolo per la scoperta della cardiopatia ischemica valutata angiograficamente nei pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici: risultati preliminari dello studio SEDIA (Stress Echo in DIAbetes)

G. Derosa, R. Mattioli\*, E. Faglia\*\*, O. Gaddi\*\*\*, C. Dodi\*\*\*\*, E. Picano\*\*\*\*\*

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Pavia; \*Centro Cuore Columbus, Milano; \*\*Unità di Medicina, Policlinico Multimedica, Milano; \*\*\*II Divisione di Cardiologia, Reggio Emilia; \*\*\*\*U.O. di Cardiologia, Guastalla; \*\*\*\*\*CNR, Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa

**Introduzione.** La maggior causa di morbilità nel paziente diabetico di tipo 2 (pts) è la cardiopatia ischemica silente (CAD), ma il suo riconoscimento rimane ancora una sfida stimolante quanto impegnativa.

**Scopo.** Valutare in uno studio prospettico, multicentrico, osservazionale il potenziale dell'ECG da sforzo (EET) e dell'ecocardiografia da stress con dipiridamolo (DSE) nell'identificare la CAD valutata angiograficamente nei pts asintomatici, con normale ECG a riposo e normale funzionalità del ventricolo sinistro valutata ecocardiograficamente.

**Metodi.** Abbiamo arruolato 88 soggetti asintomatici (55 maschi e 33 femmine, con età  $54 \pm 13$  anni), con diabete di tipo 2 (con durata  $>5$  anni) ed almeno altri 3 fattori di rischio cardiovascolari, quali familiarità positiva per morte cardiovascolare prematura, fumo, micro/macroalbuminuria, dislipidemia, ipertensione arteriosa e malattia vascolare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a DSE (con  $0,84$  mg/kg di dipiridamolo endovena) ed a EET, in giorni differenti ed in ordine casuale. L'angiografia coronarica è stata eseguita qualora fosse risultato positivo o l'EET (modificazione del tratto  $ST > 0,1$  mV) o DSE (nuova alterazione del movimento della parete durante l'ecocardiografia). Tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 10 mesi.

**Risultati.** DSE era fattibile, interpretabile e privo di effetti collaterali in tutti i pazienti, mentre EET non è stato eseguito in 13 pts con vasculopatia periferica severa. La fattibilità è stata del 100% per DSE e 78% per EET ( $p=ns$ ). L'angiografia coronarica è stata eseguita in 28 pts. Di questi, tutti i 28 pts sono risultati positivi al DSE, 19 all'EET e 16 ad entrambi. È stata trovata una CAD significativa in 23 pts: 9 (32%) avevano una malattia vasale singola, 14 (50%) una malattia vasale multipla. Sulla base dell'angiografia coronarica, sono stati identificati 2 gruppi: I, comprendente 23 pts, con CAD e II, comprendente 5 pts, senza CAD. I due gruppi erano simili per compenso metabolico ( $HbA_{1c}$ : I= $5 \pm 2\%$  vs II= $6 \pm 2\%$ ,  $p=ns$ ), nefropatia (I= $10\%$  vs II= $9\%$ ,  $p=ns$ ) ed indice di microangiopatia (I= $47\%$  vs II= $28\%$ ,  $p=ns$ ), positività per EET (I= $84\%$  vs II= $16\%$ ,  $p=ns$ ). DSE è stato positivo in 23 pts del gruppo I vs 5 pts del gruppo II (I= $82\%$  vs II= $18\%$ ,  $p=ns$ ). Al follow-up, gli eventi ischemici (angioplastica in 6; bypass in 11; infarto del miocardio in 2) si sono avuti in 19 pazienti con DSE positivo e in nessuno con DSE negativo ( $68\%$  vs  $0\%$ ,  $p < 0,05$  con il test di Mantel-Cox).

**Conclusioni.** Nei pazienti asintomatici, diabetici di tipo 2, DSE è un esame non invasivo più fattibile e sicuro che EET per l'identificazione non invasiva della CAD, impossibile sulla base di criteri biochimici e clinici. I risultati dell'ecocardiografia da stress mostrano anche come sia possibile stratificare questi pazienti.

#### Gruppo interdisciplinare lombardo diabete e gravidanza - Studio multicentrico GDM-2000: primi risultati

N. Dozio, G. Calori, M. Bonomo, D. Balestreri, M.T. Castiglioni e i collaboratori dello Studio Multicentrico GDM-2000\*

\* Busto Arsizio: G. Lodi; Como-Valduce: Orsenigo, P. Corbella; Crema: C. Cazzalini, Sbernini; Garbagnate: Mastropasqua; Lodi: F. Cellani; MI-Niguarda: M.L. Gandini, E. Mion; Mi-San Raffaele: A. Poloniato, G. Almirante, S. Sioli; Monza: Roncaglia, Arrighini; A. Rho-Bianchi; Sondrio: M. Rodolfi; Varese: Cromi, Franzetti; F. Vimercate-Gaiani; M. Voghera-Rebagliati

Il diabete gestazionale è una sindrome a elevata prevalenza (2-5% di tutte le gravidanze) la cui rilevanza clinica in ambito ostetrico e neonatologico appare tutt'oggi controversa. Mentre è univocamente riconosciuto che tale diagnosi si associ ad un elevato rischio futuro di sviluppare diabete, mancano tuttavia criteri universalmente accettati per il follow-up di queste donne.

**Disegno dello studio.** Prospettico multicentrico a breve termine (1 anno dal parto).

**Obiettivi primari.** 1) valutare l'esito della gravidanza e l'esito neonatale nelle gravidanze complicate da GDM; 2) definire la frazione di donne con diagnosi di GDM che svilupperà intolleranza al glucosio ad 1 anno dal parto. Sulla base di un'attesa di alterazioni della tolleranza ai carboidrati, a 1 anno dal parto, del 25%, riscontrato in altre popolazioni, il numero di casi con GDM da studiare per ottenere una stima sufficientemente precisa risulta di 3-400.

Da gennaio 1999 sono state incluse in questo studio tutte le donne con diagnosi di GDM che hanno partorito in uno dei 13 centri Lombardi partecipanti e che hanno dato il loro consenso informato. Verrà presentata un'analisi preliminare sui dati sino ad ora raccolti.

#### Valutazione dell'insulino-resistenza e trattamento con metformina in donne con policistosi ovarica: risultati a medio termine

D. Fossa, S. Martignoni, E. Pigni\*, P. Marnini\*, I. Franzetti\*, P.F. Bolis

Clinica Ostetrica e Ginecologica Università dell'Insubria; \*U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ospedale di Circolo, Varese

La policistosi ovarica (PCO) è presente circa nel 10% delle donne in età fertile e nel 70% dei casi di anovularietà. Una caratteristica metabolica della sindrome è costituita dalla insulinoresistenza (IR) anche in donne che non hanno un quadro clinico conclamato. Non è chiaro se l'iperandrogenismo di queste pazienti sia secondario all'iperinsulinemia. Negli ultimi anni sono stati eseguiti studi utilizzando sia farmaci in grado di ridurre i livelli di insulina (somatostatina) che insulinosensibilizzanti (metformina [MET] o tiazolidinedioni) ottenendo risultati contraddittori sul livello di androgeni. Questo studio si propone di valutare la risposta clinica (ripristino del ciclo mestruale [CM], ovulazione, ev. gravidanza) ed ormonale al trattamento con MET in una serie consecutiva di 29 donne giunte all'osservazione ambulatoriale per problemi di oligo-amenorrea, anovularietà ed infertilità nelle quali era stata posta diagnosi di PCO. Le pazienti sono state sottoposte a OGTT e sono stati calcolati l'indice HOMA sulla base della glicemia e dell'insulinemia basali (IR per valori  $> 2,7$ ) ed il waist-hip ratio (WHR) (IR se  $> 0,82$ ). Sono stati dosati LH, FSH, testosterone (T), androstenedione (A) e DHEAs prima e dopo terapia con MET.

**Risultati.** L'età media delle donne studiate era  $29,19 \pm 5$  anni; il BMI  $25,8 \pm 7,1$ , il WHR  $0,8 \pm 0,07$ . Nessuna donna ha mostrato OGTT patologico. Il 37,9% (11) era IR all'HOMA, il 44,8% (13) al WHR. Le donne con IR avevano BMI e WHR maggiori ( $29,16 \pm 5,35$  vs  $21,22 \pm 6,99$ ,  $p < 0,01$  e  $0,84 \pm 0,05$  vs  $0,73 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ). I livelli di LH, FSH, T, DHEAs ed A erano maggiori nelle IR anche se solo A in modo significativo ( $9,31 \pm 4,79$  vs  $8,38 \pm 3,77$ ,  $p < ns$ ,  $5,53 \pm 1,9$  vs  $4,41 \pm 0,76$ ,  $pNS$ ,  $1,49 \pm 1,33$  vs  $1,41 \pm 0,95$ ,  $pNS$ ,  $2,68 \pm 2,37$  vs  $1,4 \pm 0,73$ ,  $pNS$ ,  $3,11 \pm 0,72$  vs  $2,6 \pm 1,68$ ,  $p < 0,07$ , rispettivamente). Delle 17 donne (58,6%) con almeno un valore indicativo di IR, 11 sono state trattate con MET 500 mgx3/die. Il follow-up è stato di 6 settimane. Si sono ridotte le concentrazioni di LH ( $6,89 \pm 4,47$ ,  $pNS$ ), T ( $1,23 \pm 1,11$ ,  $pNS$ ), A ( $1,87 \pm 0,88$ ,  $p < 0,01$ ) e DHEAs ( $1,58 \pm 1,16$ ,  $pNS$ ). 10 donne (90,9%) hanno avuto ripresa del CM, 5 (55,5%) hanno ovulato spontaneamente e 2 (18%) hanno ottenuto gravidanza. Nessuna donna ha dovuto interrompere il trattamento per intolleranza gastroenterica ma in 3 casi si è dovuto ridurre il dosaggio.

**Conclusioni.** L'IR è frequente nelle donne con PCO anche senza segni clinici di iperandrogenismo ma con caratteristiche morfometriche tipiche (BMI e WHR elevati). La terapia con MET, anche a breve termine, è stata in grado di migliorare l'assetto ormonale, ha consentito il ripristino del CM, dell'ovulazione spontanea ed ha permesso l'inizio della gravidanza. Lo studio metabolico delle donne con PCO è pertanto sempre indicato per valutare la possibilità di terapia con MET.

#### Disease management e diabete: costruzione della Banca Dati

A. Girelli, A. Cimino, L. Rocca, M. Campari\*, L. Jacquot\*, S. Vicari\*\*, U. Valentini

Unità Operativa Diabetologica; \*Direzione Sanitaria; \*\*Centro Elaborazione Dati, Azienda Spedali Civili di Brescia

**Introduzione.** Il Disease Management è una metodologia basata su un approccio integrato alla malattia cronica, quali il diabete mellito, teso al miglioramento dei risultati clinici e della qualità dei servizi offerti al paziente, nell'ottica di una razionalizzazione delle spese. La premessa indispensabile per la realizzazione di un processo di Disease Management è quella di poter disporre di una banca dati, clinici ed economici, che permetta di fotografare l'intero iter diagnostico-terapeutico legato alla patologia considerata, finalizzato all'individuazione di interventi atti a migliorare i servizi offerti al paziente, nonché ad ottimizzare i costi complessivi.

**Scopo del lavoro e metodi.** A Brescia dal 1997 è iniziata una sperimentazione su un progetto di Disease Management applicato all'assistenza dei pazienti diabetici. Ad esso partecipano l'Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia, l'Azienda territoriale ASL 2 (ex ASL 18), l'Unità Operativa Diabetologica (CS), 15 Medici di Medicina Generale (MMG), aderenti alla SIMG. Per poter realizzare tale progetto è stato indispensabile realizzare una banca dati con cui monitorare il rispetto dei protocolli diagnostici e terapeutici, l'efficacia clinica ed i costi.

A tale scopo sono stati utilizzati vari archivi:

1) Dalle cartelle cliniche informatizzate del CS (Dialogo, realizzata da Lombardia Informatica, utilizzando il generatore di cartelle Argos 3,2 della ditta Dedalus-Firenze) e dei MMG (Millewin, realizzato sempre in collaborazione con la ditta Dedalus) sono stati estratti i dati per poter valutare la tipologia dei pazienti, l'aderenza ai protocolli diagnostici e terapeutici (n° di visite per anno, il n° di dosaggi dell'HbA<sub>1c</sub>, il n° di dosaggi della microalbuminuria, il n° di dosaggi del colesterolo, il n° di controlli del fondo oculare, il n° di ECG), l'efficacia clinica media dei valori di HbA<sub>1c</sub>. 2) Dagli Archivi dell'Azienda Spedali Civili e della ASL sono stati estratti dati per poter valutare la tipologia, l'appropriatezza ed i costi derivanti dai ricoveri, dalle prestazioni ambulatoriali (visite, esami di laboratorio e strumentali), della spesa farmaceutica, dalla erogazione di presidi e supporti protesici. Sono stati realizzati degli appositi programmi che hanno permesso di estrarre questi dati e di inserirli in un'unica banca dati, che è stata gestita dalla struttura diabetologica. Dall'esame di questi dati, variamente incrociati tra di loro è stato possibile avere informazioni sull'appropriatezza del trattamento dei pazienti seguiti dal CS e dai MMG, sul rispetto dei protocolli di cura, sull'efficacia clinica, sui costi e di individuare quegli interventi necessari per migliorare l'efficacia e l'efficienza dell'intervento sanitario e per razionalizzare la spesa.

**Conclusioni.** Il nostro studio dimostra la possibilità di utilizzare diverse fonti per poter creare una banca dati che fotografi la tipologia del-

l'assistenza ai pazienti diabetici, il rispetto del protocollo diagnostico terapeutico, l'efficacia clinica, ed i relativi costi. La gestione di queste informazioni da parte delle strutture diabetologiche è una premessa indispensabile per far sì che esse possano essere in grado di poter svolgere accanto alle usuali funzioni cliniche anche quelle epidemiologiche, economiche, organizzative indispensabili per riqualificarne e renderne unica ed indispensabile la loro attività.

#### L'utilizzo dell'approccio "di gruppo" all'interno del percorso educativo del paziente diabetico: metodologia e fattibilità

A. Girelli, A. Cimino, L. Rocca, R. Corsini, M. Cerutti, U. Valentini

Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Spedali Civili, Brescia

In tutte le patologie croniche il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico è funzione dell'aderenza del paziente al trattamento proposto ed alla capacità di autogestire la propria cura. L'educazione è momento fondamentale per il raggiungimento della motivazione del paziente: all'interno di una struttura diabetologica complessa è necessaria l'organizzazione sistematica dei percorsi educativi specifici. Una risorsa importante è rappresentata dall'utilizzo del "gruppo" che sembra essere più efficace per coinvolgere il paziente alla gestione della malattia poiché sfrutta l'interazione paziente/paziente per il raggiungimento della motivazione e quindi della modifica del comportamento. Come per ogni intervento educativo, tale attività per essere efficace deve essere realizzata in maniera strutturata e continua all'interno della struttura, tenendo conto delle specificità di bisogni dei pazienti, delle risorse disponibili ed integrandola con i restanti interventi clinici ed educativi, in un percorso definito e verificabile di miglioramento continuo del sistema. Dal 1990 presso la nostra struttura vengono realizzati incontri collettivi di educazione sanitaria; in questi anni tutto il personale coinvolto ha partecipato a percorsi di formazione all'educazione sanitaria. Sono individuate 5 tipologie diverse di aree di intervento: corso per diabetici tipo 2 in terapia dietetica/orale; corso per diabetici tipo 2 con sovrappeso/obesità; corso per diabetici tipo 2 in terapia insulinica (ognuno di questi corsi prevede 4/6 incontri più uno o più incontri di verifica a distanza); incontro monotematico per la prevenzione delle lesioni del piede; corso residenziale per diabetici in terapia insulinica intensiva (weekend). Per ogni area sono definiti: criteri di selezione dei pazienti, strumenti per il rilievo dei bisogni educativi, outcome educativi generali e specifici (per conoscenze e per comportamenti), strumenti di lavoro del gruppo, svolgimento dei singoli incontri, modalità di lavoro; strumenti di verifica; registrazione interventi. Ogni gruppo viene gestito da una micro-équipe diabetologica (medico, dietista, infermiere); le modalità interattive di lavoro sono: lezione, discussione guidata, discussione visualizzata, mappa dei problemi, problem solving, addestramento (esercitazioni pratiche). Gli incontri si svolgono a cadenza settimanale; ad ogni gruppo sono iscritti 8/12 pazienti più eventuale familiare. Accanto alla valutazione degli outcome educativi (di conoscenza, di comportamenti) viene realizzata la valutazione degli outcome clinici (HbA<sub>1c</sub>, peso, glicemia) e di indicatori "organizzativi" quali: numero incontri svolti/anno, numero di corsi realizzati/anno, rapporto tra numero pazienti partecipanti/iscritti; numero di pazienti partecipanti ad almeno il 60% degli incontri previsti per ogni corso. Riportiamo i dati relativi agli ultimi 3 anni (ottobre 97-ottobre 2000); sono stati realizzati 19 corsi (7 per diabetici di tipo 2; 6 per diabetici di tipo 2 obesi; 6 per diabetici insu-

lino trattati) per un totale di 107 incontri; 12 incontri monotematici per la prevenzione delle lesioni del piede diabetico; 3 corsi residenziali per diabetici di tipo 1 in terapia intensiva. Complessivamente 378 pazienti hanno fruito di questo tipo di intervento (corso per diabetici tipo 2: 72 pz; corso per diabetici obesi: 78 pz; corso per insulino-trattati: 66 pz; incontro sul piede: 115 pz; corso residenziale 47 pz); il rapporto medio pazienti partecipanti/iscritti è stato di 0,72 (corso per tipo 2), 0,85 (corso per obesi), 0,76 (corso per insulino-trattati), 0,83 (incontro sul piede); la % di pazienti che hanno partecipato ad almeno metà più uno degli incontri previsti è stata del 90% (corso per tipo 2), del 70% (obesi); del 90% (insulino-trattati). L'educazione terapeutica è lo strumento per potere raggiungere un'adeguata formazione alla gestione attiva e consapevole della malattia. Per tale scopo ruolo importante è svolto dall'educazione per gruppi, dove l'interazione non solo tra operatori sanitari e paziente, ma tra gli stessi pazienti è dimostrata essere la più efficace per ottenere modifiche del comportamento. È però indispensabile che anche questo tipo di intervento venga realizzato secondo una corretta metodologia in un sistema organizzato (educazione strutturata) che permetta un appropriato utilizzo delle risorse, la verifica integrata degli outcome educativi, clinici ed organizzativi in un ciclo di miglioramento continuo della qualità.

#### Verso la normalizzazione dell'esito neonatale in gravidanze complicate da diabete gestazionale: ruolo dell'autocontrollo domiciliare

D. Gonçalves\*, M.P. Pisoni\*\*, G. Motta\*\*\*, E. Mion\*, P. Greco\*, L. Solerte\*\*, L. Meroni\*\*, M. Bonomo\*

Centro di Diabetologia e Malattie Metaboliche; \*\*U.O. Ostetricia e Ginecologia; \*\*\*U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Centro Interdisciplinare Diabete e Gravidanza, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

**Introduzione.** Nonostante i notevoli progressi intervenuti negli ultimi anni nella gestione ostetrica e metabolica, le gravidanze complicate da Diabete Gestazionale (GDM) presentano tuttora elevati tassi di morbilità perinatale, in gran parte conseguenza di uno stato di iperinsulinizzazione fetale. La più tipica di queste complicazioni consiste in un eccesso di crescita fetale, soprattutto a carico dei tessuti insulino-sensibili, che alla nascita si traduce in aumentata frequenza di neonati macrosomici ( $\geq 4000$  g) o grandi per l'età gestazionale (LGA,  $\geq 90^{\circ}$  percentile).

**Premessa.** Nel 1997, confrontando l'esito della gravidanza in due gruppi di 71 pazienti con GDM, sovrapponibili per età e BMI, trattati con due diversi protocolli di gestione, avevamo segnalato come anche una stretta ottimizzazione metabolica, ottenuta abbassando i target glicemici a digiuno/post-prandiale da 100/125 mg/dl (Gruppo A) a 90/120 mg/dl (Gruppo B), non fosse in grado di normalizzare l'incidenza di neonati LGA, rimasta significativamente più alta che in un gruppo di controllo costituito da 71 gestanti con normale tolleranza glucidica, risultate negative allo screening per GDM (Gruppo C). Questa persistente anomalia nel gruppo B, trattato intensivamente, si accompagnava, inoltre, ad un netto aumento dell'incidenza di neonati con ritardo di crescita (Small for Gestational Age, SGA, con percentile di peso alla nascita  $\leq 10^{\circ}$ ).

**Scopo dello studio e metodi.** Allo scopo di verificare l'ipotesi che un ricorso generalizzato all'autocontrollo domiciliare della glicemia

(SMBG) e della chetonuria (UKT) possa contribuire a migliorare l'esito della gravidanza nel GDM, grazie ad una correzione più rapida e fisiologica delle alterazioni metaboliche proprie di questa patologia, nel presente studio abbiamo preso in considerazione un quarto gruppo di 71 donne con GDM (Gruppo X), selezionate in modo randomizzato, con caratteristiche cliniche alla diagnosi del tutto simili a quelle dei gruppi A-C (età  $32,8 \pm 4,8$  aa, BMI  $25,3 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>). Gli esiti neonatali sono poi stati confrontati con quelli precedentemente ottenuti nel Gruppo B, a terapia intensificata. Il protocollo di gestione applicato in X si differenziava da quello utilizzato in B (target 90/120 mg/dl) solamente per la frequenza del ricorso all'autocontrollo: SMBG e UKT 40,8% in B, 100% in X.

**Risultati.** Il controllo metabolico ottenuto è risultato simile in X e in B (glicemia a digiuno mg/dl: B= $82,4 \pm 13,6$ , X= $82,7 \pm 7,5$ ; glicemia post-prandiale mg/dl: B= $101,1 \pm 18,2$ , X= $103,7 \pm 11,6$ ; glicemia media mg/dl: B= $91,7 \pm 13,7$ , X= $93,1 \pm 8,4$ , HbA<sub>1c</sub> %: B= $4,40 \pm 0,5$ , X= $4,57 \pm 0,6$ ; fruttosamine mmol/l: B= $2,24 \pm 0,4$ , X= $1,99 \pm 0,19$ ), mentre la frequenza di neonati LGA e SGA è risultata significativamente minore in X (LGA: B= $19,7\%$ , X= $8,4\%$ , SGA: B= $12,7\%$ , X= $5,6\%$ ).

**Conclusioni.** L'intensificazione del controllo metabolico ottenuto in donne con GDM tramite l'abbassamento del target glicemico a 90/120 mg/dl a digiuno/post-prandiale, soltanto se accompagnata da un programma di stretto autocontrollo domiciliare (SMBG + UKT) sembra in grado di normalizzare la crescita fetale, evitando un'incidenza eccessiva di neonati sia LGA che SGA.

#### Controllo metabolico e complicanze microvascolari in una popolazione ambulatoriale di diabetici di tipo 1

G. Lepore, I. Nosari, D. Bruttomesso\*, R. Trevisan

U.O. Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo; \*Divisione Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Padova

I risultati del DCCT confermano che il buon controllo metabolico deve essere l'obiettivo primario nella prevenzione delle complicanze croniche del diabete mellito di tipo 1. La reale implementazione di questo obiettivo non è ancora stata esplorata a fondo. A tal fine abbiamo eseguito un'analisi trasversale sulle complicanze d'organo in relazione all'equilibrio metabolico e ad altri fattori di rischio in tutti i diabetici di tipo 1, di età superiore a 18 anni, afferenti alle U.O. di Diabetologia di Bergamo e di Padova (n. 400, M/F: 218/182, media $\pm$ DS: età  $36,6 \pm 11,7$  anni, BMI  $24,5 \pm 16,6$  kg/m<sup>2</sup>, durata del diabete  $15,1 \pm 10,4$  anni). Tutti i pazienti erano in trattamento insulinico con 3 o più somministrazioni/die. L'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) era  $8,5 \pm 1,6\%$ : il 14,7% dei pazienti presentava una HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$ , il 14,2% una HbA<sub>1c</sub>  $> 10\%$ . Il 25% presentava un'alterata escrezione urinaria di albumina (17% microalbuminuria, 8% macroalbuminuria). Questi pazienti presentavano, rispetto ai normoalbuminurici, un'età più elevata ( $41 \pm 12$  vs  $34 \pm 11$  anni,  $p < 0,001$ ), una maggiore durata di malattia ( $20 \pm 10$  vs  $13 \pm 9$  anni,  $p < 0,001$ ), livelli di colesterolemia ( $203 \pm 44$  vs  $191 \pm 38$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), di trigliceridemia ( $107 \pm 64$  vs  $88 \pm 53$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), di pressione sistolica ( $131 \pm 18$  vs  $123 \pm 15$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e di diastolica ( $78 \pm 10$  vs  $76 \pm 7$  mmHg,  $p < 0,05$ ) più elevati ed una maggiore frequenza di retinopatia (61% vs 33%) e di neuropatia (41% vs 16%). Il 39% dei pazienti presentava retinopatia (23% background, 16% proliferante). Questi soggetti rispetto a quelli senza retinopatia presentavano un'età più elevata ( $40 \pm 11$  vs  $33 \pm 10$  anni,  $p < 0,001$ ), una

maggior durata di malattia ( $22 \pm 8$  vs  $9 \pm 7$  anni,  $p < 0,001$ ), un più elevato BMI ( $24 \pm 3$  vs  $23 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ); livelli di colesterolemia ( $200 \pm 40$  vs  $188 \pm 38$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), di creatininemia ( $0,96 \pm 0,26$  vs  $0,85 \pm 0,20$  mg/dl,  $p < 0,01$ ), di AER ( $42 \pm 150$  vs  $13 \pm 47$ ,  $p < 0,05$ ), di pressione sistolica ( $130 \pm 16$  vs  $122 \pm 15$  mmHg,  $p < 0,001$ ) più elevati ed una maggiore frequenza di nefropatia (39,6% vs 15,3%) e di neuropatia (40,2% vs 9,9%). Il 24% dei pazienti presentava neuropatia sintomatica. Questi soggetti rispetto a quelli senza neuropatia presentavano un'età più elevata ( $42 \pm 12$  vs  $35 \pm 11$  anni,  $p < 0,001$ ), una maggiore durata di malattia ( $22 \pm 10$  vs  $13 \pm 10$  anni,  $p < 0,001$ ), livelli di colesterolemia ( $209 \pm 34$  vs  $192 \pm 42$  mg/dl,  $p < 0,01$ ), di creatininemia ( $1,0 \pm 0,8$  vs  $0,8 \pm 0,4$  mg/dl,  $p < 0,01$ ), di AER ( $43 \pm 150$  vs  $13 \pm 47$ ,  $p < 0,04$ ), di pressione sistolica ( $131 \pm 17$  vs  $124 \pm 15$  mmHg,  $p < 0,001$ ) più elevati ad una maggiore frequenza di nefropatia (42,6% vs 14,4%) e di retinopatia (55% vs 31%). Questa analisi trasversale indica che un sufficiente grado di controllo metabolico ( $HbA_{1c} \leq 7\%$ ) è conseguito in una percentuale ancora troppo bassa (14,7%) di diabetici di tipo 1, nonostante l'impiego di terapia insulinica intensiva. Un modesto controllo metabolico associato a microalbuminuria identifica un sottogruppo di soggetti a maggior rischio di complicanze d'organo, nei quali pertanto deve essere implementato un più stretto controllo glicemico.

#### Espressione del gene della steroide-solfatasi (STS) nella nefropatia diabetica

A. Maestroni, G. Zerbini, G. Meroni, R. Mangili, G. Pozza

Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

La nefropatia diabetica può essere determinata da fattori genetici, che tuttavia sono attualmente ignoti. La tecnica del differential display polymerase chain reaction (DD-PCR) può fornire una stima quantitativa della variazione di espressione del mRNA in funzione di fattori ambientali, ma può anche essere utilizzata per paragonare i livelli di mRNA fra gruppi di pazienti con un disegno caso-controllo. I risultati preliminari di uno studio che ha esaminato il livello di mRNA in colture di fibroblasti cutanei hanno suggerito che possono esservi differenze quantitative di espressione per almeno 20 diversi geni, quando pazienti con diabete mellito di tipo 1 e nefropatia vengono paragonati a pazienti a basso rischio renale. La maggior differenza di espressione è stata osservata per il gene della STS (Genbank accession #G15432), il cui mRNA è elevato nei pazienti normoalbuminurici e potrebbe quindi associarsi ad un fattore di protezione renale; Abbiamo quindi esaminato, mediante la tecnica di reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), i livelli di mRNA codificante la STS nei fibroblasti cutanei espuntati da 14 pazienti con diabete mellito di tipo 1 e nefropatia e da 14 pazienti normoalbuminurici di simile età, sesso e durata di diabete. L'espressione di  $\beta$ -actina, fisiologicamente espressa in queste cellule ed insensibile alla modulazione da parte dei livelli di glucosio, fu utilizzata come riferimento. L'estrazione di mRNA fu eseguita dopo 6 passaggi in coltura a normale concentrazione di glucosio. Non furono osservate differenze quantitative dei livelli di espressione di STS fra i due gruppi di pazienti, nemmeno dopo averli rapportati ai livelli di  $\beta$ -actina (normoalbuminuria  $0,662 \pm 0,1$  vs proteinuria  $0,717 \pm 0,08$ , mRNA STS/mRNA  $\beta$ -actina  $p=NS$ ). Questi risultati suggeriscono che l'espressione di STS in cellule di pazienti con diabete mellito di tipo 1 fatte crescere in normale concentrazione di glucosio potrebbe non essere correlata alla nefropatia. In

conclusione, i nostri risultati sembrano suggerire che l'espressione di STS potrebbe non essere elevata in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e basso rischio di sviluppare nefropatia e che pertanto non sarebbe correlabile ad un background genetico che protegga da complicanze renali. Resta da chiarire se l'aumentata espressione di STS descritta da altri sia dovuta all'uso di elevate concentrazioni di glucosio (20 mM).

#### Valutazione della "penna" come strumento di somministrazione dell'insulina alternativo alla siringa nell'attività routinaria di un reparto di Medicina Generale

M.R. Manna\*, Personale Infermieristico U.O. di Medicina, A. Margiotta\*

\*Sezione Specialistica di Diabetologia, U.O di Medicina, P.O. di Tradate; Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio"

Da diversi anni l'introduzione della "penna" per la terapia insulinica ha contribuito a migliorare la qualità di vita del paziente diabetico, grazie alla semplicità di esecuzione, alla discrezione e alla sensazione di una minore dolorabilità dell'iniezione, legata verosimilmente alla maggior accettabilità del mezzo rispetto alla siringa.

La disponibilità di una nuova penna, la B-D Pen Ultra, che può essere usata solo con cartucce da 3 ml U-100 e che permette di regolare qualsiasi dose di insulina fino ad un massimo di 69 U, ci ha indotti a ripetere la valutazione dell'impiego routinario della penna in una Unità di Degenza, raccogliendo le considerazioni del personale paramedico. La penna è stata impiegata per un periodo di due mesi (dicembre 1999-gennaio 2000) nell'Unità Operativa di Medicina dell'Ospedale di Tradate (VA) sui pazienti insulinol-trattati ricoverati consecutivamente nell'arco di tempo considerato. Il personale infermieristico è stato preventivamente istruito sul corretto utilizzo della penna.

Al termine del periodo di studio è stato distribuito un questionario a risposte multiple agli Infermieri Professionali, per valutare il grado di soddisfazione e gli eventuali vantaggi rispetto alla siringa. La totalità degli infermieri (in numero di 27) ha restituito il questionario compilato.

Dall'analisi delle risposte è emerso che tutti gli operatori hanno preferito l'utilizzo della penna rispetto alla siringa, pur con motivazioni diverse (l'81% ritiene che sia più facile la selezione della dose, il 59% anche la fase di caricamento, il 100% che sia meno dolorosa per il paziente). Non vi sono differenze sul controllo glicemico (59%) e sull'eliminazione dei presidi monouso (59%). La maggior parte degli intervistati (85%) consiglierebbe l'uso della penna per l'autogestione, anche se il 70% non la considera adatta ad ogni paziente, specie se anziano e con problemi alla vista. Lo svantaggio segnalato maggiormente (33%) è rappresentato dall'incertezza di aver somministrato l'intera dose prevista, data la mancanza della conferma visiva della dose iniettata.

**Conclusione.** I risultati di questo lavoro confermano quanto emerso da analoghe precedenti ricerche, e cioè che l'utilizzo della penna soddisfa l'Infermiere Professionale per semplicità, comodità e soprattutto risparmio di tempo, che può quindi essere dedicato ad altri obiettivi dell'educazione terapeutica.

Dal punto di vista pratico la diffusione della penna nell'attività routinaria dei reparti di degenza è impedita dall'avvertenza riportata nel manuale d'istruzioni, che ne limita l'utilizzo ad un solo individuo per l'ipotesi di possibilità che la cartuccia unica per tutti i pazienti possa diventare veicolo di infezione.

**Epidemiologia delle disfunzioni vescico-sfinteriche nella popolazione femminile diabetica**

G. Marelli\*, F. Bernasconi\*\*, L. Bellato\*, C. Mapelli\*, A. Merlini\*

\*Servizio Diabetologia, \*\*Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di Desio (MI)

Si stima che l'incidenza clinica dei disturbi vescicali varia dall'1 al 4%, mentre le disfunzioni urodinamiche sono riscontrabili fra il 27 e l'85% della popolazione diabetica proporzionalmente alla durata e alla gravità della malattia. Sono riportati i risultati di una ampia indagine epidemiologica sulla frequenza dei disturbi vescico-uretrali nella popolazione femminile diabetica, che ha interessato 255 pazienti consecutive giunte alla nostra osservazione che presentavano i seguenti principali parametri anamnestici e ostetrici: età media di 65,4±1,5 anni (range: 40-87), parità media di 2,4±1,5 (range: 0-9), B.M.I. medio di 29,5±5,2 (range: 15,5-43,6); il 92,2% dei casi al momento dell'indagine era in menopausa. Il diabete era noto da meno di 5 anni in 58/255 donne (22,7%), tra 5-10 anni nel 30,2% dei casi (77/255), tra 11-15 nel 22,7% e da più di 15 anni in 62/255 casi (24,3%). Il 65,85 dei casi era in terapia combinata dieta + ipoglicemizzante orale (168/255), il 18,4% in terapia mista ipoosale+insulina (47/255) ed i rimanenti 40 casi erano in terapia dietetica. Sono state identificate 88 donne che riferivano una incontinenza urinaria nell'ultimo anno (34,5%). La prevalenza di tale sintomo è correlata alla durata del diabete: 27,5% - 34,4% nei casi di diabete con durata <15 anni, 48,3% nei casi con durata >15 anni. La prevalenza dei sintomi vescico-uretrali irritativi, suggestivi di vescica iperattiva sintomatica sec. Abrams e Vein, presenta percentuali ugualmente elevate che vanno dal 30,5% e 28,6%, rispettivamente per la frequenza e la nicturia, al 42,3% per l'urgenza (7,8% di casi con urgenza associata ad incontinenza). La distribuzione percentuale della prevalenza di tali sintomi è anch'essa modificata dalla durata del diabete e dalla terapia in atto. Nelle donne che utilizzano l'insulina, le percentuali dei casi con nicturia sale dal 20% al 42,5% e quelli con urgenza associata ad incontinenza cresce dal 2,5% al 14,8%.

Lo studio rivela che i disturbi funzionali del basso tratto urinario interessano una altissima percentuale della popolazione femminile diabetica, con percentuali che vanno dal 7,8% al 42,3%. La durata della malattia e la specifica terapia adottata rappresentano i fattori di rischio aggiuntivi più significativi per quasi tutti i sintomi indagati. L'elevata prevalenza osservata di incontinenza urinaria e di vescica iperattiva sintomatica rendono ragione della rilevanza sociale e del significativo impatto sulla qualità della vita, ancora oggi sottostimato e poco indagato, che tali sintomi hanno nella pz. diabetica. La prevalenza osservata dei sintomi irritativi vescico-uretrali, suggestivi di vescica iperattiva ed instabilità detrusoriale, e la loro frequente associazione anamnestica con una incontinenza urinaria ed una sospetta ritenzione urinaria sembrano delineare un panorama clinico-anamnestico complesso, di probabile interessamento multiplo non solo della innervazione periferica autonoma viscerale (caratteristica della classica cistopatia diabetica descritta da Fridodt-Moller), ma anche dei sintomi cortico-spinali discendenti.

Tali considerazioni necessitano di un più ampio contributo statistico e di un corretto supporto clinico-strumentale; evidenziano, però, la necessità di studiare, ricercare e riconoscere le disfunzioni vescico-uretrali nella singola pz., che solo raramente le riferisce spontaneamente, e lasciano aperta la possibilità di percorrere precoci strategie di intervento diagnostico-terapeutico capaci, se non di curare, almeno di migliorare la qualità della vita della pz. diabetica.

**Nuovo approccio metodologico per la caratterizzazione della proteinuria nella nefropatia diabetica mediante analisi elettroforica in SDS-PAGE: possibile valore predittivo di pattern proteiurici come marcatori di progressione della malattia**

G. Mariani\*, C. Bazzi\*\*, S. Canziani\*\*\*, M. Poli\*\*\*

\*Servizio di Diabetologia, \*\*Divisione di Nefrologia, \*\*\*Divisione Medicina 1°, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Il dosaggio della proteinuria a livelli subclinici (microalbuminuria, MA) è considerato a tutt'oggi il marcatore più importante nel monitoraggio di pazienti diabetici in merito al rischio di evoluzione della nefropatia. Una recente rielaborazione dei dati di trials clinici disponibili in letteratura ha dimostrato che la progressione della MA a proteinuria (30-45%) e di questa a nefropatia conclamata sembra essere inferiore a quanto osservato in precedenza. È stato inoltre osservato che in taluni pazienti microalbuminurici esistono già delle significative lesioni renali alla biopsia e che in tali pazienti le misure di controllo terapeutico sembrano meno efficaci, indicando in tali soggetti che la MA risulta un marcatore troppo poco precoce. Con questo piccolo studio pilota abbiamo voluto analizzare la proteinuria in 44 pazienti (9 microalbuminurici: proteine totali urinarie tra 20 e 200 µg/min; 22 proteinurici: proteine totali urinarie maggiori di 500 mg/24 ore; 13 affetti da IRC: creatinina sierica maggiore di 1,3 mg/dl), con storia di diabete mellito di tipo 2° di almeno un decennio (11±3 anni), mediante tecnica di separazione elettroforica in SDS-PAGE ed analisi ispettiva delle bande di separazione, definendo pattern proteiurici diversi sulla base dei pesi molecolari delle proteine identificabili.

**Metodi.** Campioni di urine delle 24 ore venivano diluiti fino ad una concentrazione di proteine omogenea ed analizzati in gel di poliacrilamide (cm 25x15) a gradiente di concentrazione (8-15%). Sulla base dell'analisi ispettiva delle bande sono stati definiti quattro pattern proteiurici: 70 kD (pattern fisiologico), 150 kD (pattern glomerulare puro), 23 kD (pattern misto con proteine a basso peso molecolare, LMW, low molecular weight), 10 kD (pattern misto con proteine a peso molecolare molto basso, VLMW, very low molecular weight).

**Risultati.** La percentuale di pattern proteiurici a basso peso molecolare (23 kD) è risultata del 44% nei microalbuminurici, contro il 18% e 15% rispettivamente dei proteinurici e IRC (p>0,05); il pattern con proteine a peso molecolare molto basso (10 kD), assente nei Pazienti microalbuminurici, è risultato presente nel 50% dei proteinurici e nel 70% degli IRC (p<0,01), il pattern fisiologico (70 kD) è risultato presente nel 44% dei microalbuminurici, contro il 27% e 15% dei proteinurici e IRC rispettivamente (p<0,05); il pattern 150 kD è stato rilevato solo in due Pz, (uno microalbuminurico e uno proteinurico).

**Conclusioni.** La maggiore prevalenza dei pattern SDS con proteine a più basso peso molecolare nei pazienti con nefropatia più avanzata consente di identificare nel pattern 10 kD un marcatore di gravità della nefropatia diabetica. Studi longitudinali estesi ad un numero più elevato di pazienti potranno consentire di valutare il rischio evolutivo di pazienti microalbuminurici con simili pattern proteiurici.

**Il blocco popliteo continuo: una nuova metodica per il controllo del dolore nel piede diabetico vascolare**

G. Mariani, S. Canziani\*, S. Zaccone\*\*, D. Abate\*\*\*, M. Poli\*

Sez. Specialistica di Diabetologia; \*Divisione Medica 1, \*\*Div. Chirurgica Donati; \*\*\*Ambulatorio per la terapia del dolore, AOP Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

La terapia antalgica nei pazienti con ischemia critica agli arti inferiori o piede diabetico ulcerato prevalentemente vascolare, costituisce spesso un grave problema clinico; il trattamento farmacologico, che il più delle volte non dà esiti soddisfacenti, comporta effetti collaterali non indifferenti specialmente se rapportati ai lunghi periodi per cui è necessaria la terapia; inoltre non risolve la necessità di analgesia in occasione dei plurimi interventi di toilette delle lesioni ulcerative necessarie in questi soggetti. Tecniche analgesiche invasive come la stimolazione elettrica peridurale hanno dato risultati incerti; i sistemi di analgesia peridurale mediante l'utilizzo di cateterini riforniti da pompe infusionali, possono comportare gravi effetti indesiderati sia nel breve che nel medio periodo. In circa 2 anni abbiamo trattato 83 pazienti diabetici, di età variabile tra i 48 e gli 85 anni, 53 maschi e 32 femmine, con ulcere ischemiche o gangrena agli arti inferiori, mediante la nuova tecnica del blocco nervoso popliteo continuo. Con l'utilizzo di un elettrostimolatore (stimolazione max 0,6 mV) con ago cannula a punta smussa (per non ledere i vasi) si individuano, 2-3 cm sotto il piano cutaneo del cavo popliteo, il nervo tibiale (stimolato da una flessione plantare) ed il peroneo comune (stimolato da una dorsiflessione). Si rimuove l'ago e si introduce il cateterino che viene quindi tunnelizzato "ad S" per circa 10 cm, fissato all'emergenza alla cute della coscia con un punto di sutura, all'estremità del cateterino viene applicato un filtro antibatterico. Il sistema così montato può essere utilizzato per terapia antalgica a boli ripetuti (solitamente Ropivacaina 1% ogni 12 ore) o collegato a una pompa elastomerica caricata con Ropivacaina 0,7-1% infusa a 0,5 ml/h. Per questa velocità di infusione non si verifica un blocco motorio e il paziente può deambulare. Nell'eventualità di toilette chirurgica o di amputazione minore, può essere somministrata una dose aggiuntiva di 10 cc di Ropivacaina 1%, circa mezz'ora prima dell'intervento. In tutti i pazienti si è realizzata una buona analgesia (la valutazione del sintomo dolore è stata quantizzata mediante la scala VAS controllata a ogni visita ambulatoriale o giornalmente durante il ricovero) con conseguente eccellente risultato sulla qualità della vita. In 55 pazienti (43 seguiti ambulatorialmente) abbiamo utilizzato la pompa elastomerica e il sistema è stato mantenuto mediamente per 25 gg (=8), con un massimo di 86 giorni. 12 pz sono stati sottoposti ad amputazioni di dita e 8 a trasmetatarsali, utilizzando il blocco popliteo sia per l'intervento che per il dolore post-operatorio. Otto pazienti sono stati sottoposti ad amputazioni maggiori, ma la tecnica ha permesso anche in loro un'ottima analgesia fino all'intervento. In tutti i nostri pazienti non si sono verificati effetti collaterali, salvo i 12 casi in cui si è dovuto riposizionare il sistema per spostamento o strappo accidentale del cateterino.

**Conclusioni.** L'infusione controllata in boli o continua con pompe clastomeriche permette una analgesia ottimale, senza effetti collaterali, nel piede diabetico ischemico.

#### L'accreditamento professionale tra pari

C. Mauri, C. Roncoroni, L. Zirpoli, L. Sciangula

Servizio di Diabetologia, Ospedale di Mariano Comense

L'Accreditamento professionale tra pari rappresenta la fine di una strada difficile ed in salita che ti porta al campo base del monte della

Qualità; da qui inizia una nuova salita ancora più ripida e difficile ma che contempla momenti di soddisfazione e di gloria e che soprattutto ti rende consapevole di far bene le cose giuste dando Qualità alla vita del paziente.

**Percorso.** Il percorso che noi abbiamo fatto per giungere all'Accreditamento è iniziato nel 1995 con la formazione del team in tema di VRQ, di MCQ e di Norme ISO 9000. Nel febbraio 1997 abbiamo partecipato ad un concorso della nostra Azienda per la Certificazione autoreferenziale. Il nostro progetto è risultato tra i vincitori e da quel momento è iniziata la costruzione del nostro Manuale Qualità. Il 3 dicembre 1997 siamo arrivati alla Certificazione autoreferenziale con l'approvazione, con delibera, del nostro Manuale. Nell'aprile 1997 è iniziato parallelamente il nostro percorso nell'ambito del Progetto Qualità dell'AMD che ci ha ulteriormente arricchiti e ci ha portati a stendere il nostro Manuale secondo le Norme ISO 9000 ma anche nel rispetto del Manuale di Accredimento dei Servizi di Diabetologia (MASD). Il 1998 è stato il nostro primo anno di applicazione del Manuale e ci ha dato l'opportunità di vedere i nostri successi terapeutici ed i nostri errori; gli errori sono poi stati utilizzati come opportunità di miglioramento tramite cicli di VRQ nell'intento di seguire la strada del Miglioramento Continuo di Qualità. I primi mesi del 1999 abbiamo revisionato il nostro Manuale giungendo alla 2ª edizione il 28 aprile. Il 13 maggio 1999 abbiamo ricevuto la Visita di Accredimento Professionale tra pari che ci ha visto promossi con il 95% del punteggio massimo previsto dal MASD e con il punteggio più alto tra tutti i Servizi visitati. Attualmente stiamo rivedendo alcune procedure e siamo in attesa della seconda Visita di Accredimento.

**Manuale qualità.** Nel nostro Manuale abbiamo esplicitato la Vision, la Mission, le Politiche, le Responsabilità, gli Standards e gli Indicatori di Outcome, di Output e di Qualità percepita. Il Manuale di Qualità è uno strumento per gli operatori destinato alla soddisfazione dei giusti bisogni del cliente dando trasparenze e garanzia di Qualità.

**Vantaggi.** Miglioramento della Qualità della vita dei pazienti, riduzione delle complicanze, soddisfazione dei clienti e degli operatori, abbattimento della non qualità, contenimento-riduzione dei costi.

**Quanto costa.** Tanto, tanto, tanto, in termini di impegno personale e di ore di lavoro extra.

**Conclusioni.** Nonostante il percorso sia molto difficile ed i costi sono molto elevati, crediamo, alla luce dei risultati ottenuti, di aver fatto la scelta giusta.

#### Funzionalità tiroidea e assetto autoanticorpale nel diabete mellito tipo 1: effetto del controllo metabolico

E. Piantanida, E. Barlocco, M. Bernasconi\*, P. Marnini\*, A. Venco

Cattedra di Medicina Interna Università degli Studi dell'Insubria, Varese; \*Unità Operativa di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Circolo, Varese

**Introduzione.** La tiroidite di Hashimoto, caratterizzata dalla positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) e/o anti-tireoglobulina (AbTG), è una causa frequente di ipotiroidismo primitivo acquisito. La prevalenza della tireopatia autoimmune nel diabete mellito tipo 1 è stimata tra il 7 ed il 38%. La patogenesi di questa associazione, che identifica la sindrome poliendocrina autoimmune di tipo IIIA, è multifattoriale e tuttora discussa (McCanlies E. et al. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1548-1551).

**Scopo del lavoro.** Valutare funzionalità tiroidea ed assetto autoantico corpale in diabetici tipo 1 e rilevare eventuali modificazioni dopo conseguimento di un controllo metabolico soddisfacente.

**Materiali e metodi.** Sono stati selezionati 35 pazienti (età media  $36,3 \pm 10,5$  anni) con  $HbA_{1c} > 8\%$  e sottoposti al dosaggio di  $HbA_{1c}$ , free  $T_4$ , TSH, AbTPO e AbTG in condizioni basali; in 25, questi parametri sono stati rivalutati dopo 6 mesi dell'ottimizzazione della terapia insulinica.

**Risultati.** Al momento dell'inclusione nello studio ( $HbA_{1c} 10 \pm 1,5\%$ ) i valori di free  $T_4$  e TSH erano rispettivamente  $1,2 \pm 0,2$  ng/dl e  $2 \pm 1,3$   $\mu$ UI/ml; la positività degli AbTPO è stata rilevata in 13 pazienti (37,1%), di cui 9 uomini (45%) e 4 donne (26,7%). Una condizione di ipotiroidismo subclinico autoimmune è stata diagnosticata in 2 pazienti (5,7%) di sesso femminile. Tra i pazienti rivalutati dopo 6 mesi, 8 (32%) hanno conseguito un controllo metabolico soddisfacente ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ). Confrontando i dati raccolti al momento dell'arruolamento nello studio, non sono emerse differenze significative per quanto riguarda età,  $HbA_{1c}$ , free  $T_4$  e TSH tra pazienti compensati (gruppo A) e non compensati (gruppo B). A 6 mesi dall'intervento terapeutico, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

	gruppo A (n° 8)			gruppo B (n° 17)			p
	basale	+6 mesi	p	basale	+6 mesi	p	
$HbA_{1c}$ (%)	9,5 $\pm$ 1,6	6,6 $\pm$ 0,9	0,003	9,7 $\pm$ 0,9	9,3 $\pm$ 0,9	0,034	0,03
free $T_4$ (ng/dl)	1,12 $\pm$ 0,2	1,27 $\pm$ 0,26	0,06	1,16 $\pm$ 0,2	1,12 $\pm$ 0,13	0,135	0,03
TSH ( $\mu$ UI/ml)	2,0 $\pm$ 1,3	2,2 $\pm$ 1,5	0,28	2,1 $\pm$ 1,6	1,9 $\pm$ 1,1	0,13	0,3

**Discussione e conclusioni.** I risultati confermano una frequenza rilevante di positività autoanticorpale nel diabete mellito tipo 1, anche nel sesso maschile, e indicano una prevalenza non trascurabile di ipotiroidismo subclinico autoimmune. Con il conseguimento del controllo metabolico, si evidenzia un incremento dei livelli di free  $T_4$ , sostanzialmente invariati nei pazienti non compensati. Riguardo all'evoluzione dell'ipotiroidismo subclinico non è possibile, dato il numero esiguo, trarre alcuna indicazione conclusiva; tuttavia, si segnala che, in entrambe le pazienti valutate, alla diminuzione dei livelli di  $HbA_{1c}$  si è accompagnata una spontanea normalizzazione della concentrazione di TSH, grazie alla quale non è stato necessario intraprendere la terapia sostitutiva con levotiroxina. I dati raccolti confermano l'utilità di monitorare funzionalità tiroidea ed assetto autoantico corpale nei pazienti con diabete mellito tipo 1, anche in considerazione delle possibili modificazioni associate al grado di compenso metabolico.

**Crescita e IGFs in bambini con IDDM all'esordio. Evidenza di una normale crescita, di dipendenza dall'età delle alterazioni del sistema delle IGF e presenza di un piccolo frammento di IGFBP-3 (~18 KDa) nel siero**

S. Riboni, E. Calzi, L. Barbieri, K. Perackis, S. Zonca, S. De Poli, E. Bognetti, G. Chiumello

Clinica Pediatrica III, Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Istituto Scientifico S. Raffaele, Università degli Studi di Milano

I dati sulla crescita di bambini con IDDM prima dell'esordio della malattia sono contraddittori e, sebbene il sistema IGF sia già stato invariabilmente trovato alterato alla diagnosi, la maggior parte degli studi erano contraddistinti negativamente dal piccolo numero di pazienti investigati.

**Pazienti e metodi.** Abbiamo studiato 60 bambini IDDM all'esordio della malattia confrontando la loro statura con il loro target genetico, con gli standard di crescita normale e l'altezza di 102 controlli sovrapponibili per sesso ed età. Abbiamo inoltre testato l'assetto serico di IGF1, IGF2, i livelli di IGFBP-3 e le forme circolanti di IGFBP-3. I bambini IDDM sono stati divisi in due gruppi di età: maggiore (n=26) o minore (n=34) di 6 anni. I valori delle variabili endocrine dei diabetici con più di 6 anni sono stati comparati con quelli di 34 controlli sovrapponibili per età.

**Risultati.** Anche se l'altezza dei diabetici è risultata maggiore dell'altezza dei valori di riferimento (media dell'altezza  $\pm$  SD:  $0,64 \pm 1,4$  z-score) e del loro target genetico (media del target genetico  $\pm$  SD:  $0,1 \pm 0,84$  z-score,  $p < 0,005$ ), non sono state trovate differenze nell'altezza tra i bambini IDDM e i controlli (media dell'altezza  $\pm$  SD:  $0,64 \pm 0,95$  z-score) anche analizzando i due gruppi di età separati. I valori di  $HbA_{1c}$  erano significativamente più alti nei pazienti con età maggiore di 6 anni ( $12,1 \pm 2,1\%$  vs.  $10,4 \pm 1,8\%$ ,  $p = 0,001$ ) e l'età alla diagnosi correlata con l' $HbA_{1c}$  ( $r = 0,46$ ,  $p > 0,001$ ). Presi globalmente i bambini IDDM hanno mostrato ridotti livelli di IGF1 (media  $\pm$  SD:  $-0,65 \pm 1,9$  z-score) e normali livelli di IGF2 (media  $\pm$  SD:  $-0,05 \pm 1,2$  z-score) e IGFBP-3 (media  $\pm$  SD:  $-0,06 \pm 1,2$  z-score). Tuttavia, nonostante i pazienti con meno di 6 anni di età abbiano mostrato valori normali di IGF1, IGF2 e IGFBP-3, questi peptidi erano significativamente ridotti nei soggetti più grandi in rapporto ai diabetici più giovani e ai controlli ( $p < 0,01$ ). L'analisi immunoblot dell'IGFBP-3 ha rivelato la presenza di un frammento di IGFBP-3 di ~18 KDa oltre al frammento maggiore di 29 KDa e alla forma intera (~42-39 KDa) in 46/60 pazienti IDDM, mentre la banda di 18 KDa era assente in tutti i sieri dei 34 controlli. Non sono state trovate relazioni tra le variabili endocrine e la statura alla diagnosi. I diabetici con il frammento circolante di ~18 KDa hanno mostrato un aumento della proteolisi di IGFBP-3 e ridotto BMI.

**Conclusioni.** I nostri risultati indicano che i bambini di IDDM all'esordio della malattia non sono più alti dei controlli sani e mostrano che il sistema IGF è normale nei diabetici più giovani e si deteriora in quelli più grandi, probabilmente per un maggior intervallo di tempo tra l'esordio della malattia e la diagnosi in questi soggetti. Infine abbiamo dimostrato la presenza di un piccolo frammento di IGFBP-3 (~18 KDa) nel siero di pazienti con più severa compromissione dello stato nutrizionale.

**Miglioramento della secrezione insulinica dopo dieta priva di glutine in familiari a elevato rischio di diabete di tipo 1**

M.R. Pastore, E. Bazzigaluppi, K. Toussoun, M.F. Manzoni, C. Belloni, F. Poggiali, E. Bonifacio, E. Bosi

Istituto Scientifico San Raffaele, Università di Milano, Milano

La base razionale per la predizione del diabete di tipo 1 si fonda sull'evidenza che il rischio è direttamente correlato all'intensità ed alla maturità della risposta autoimmune, misurabile come anticorpi anti-isola pancreatica (ICA), anti-glutamato decarbossilasi (GADA), anti-IA-2 (IA-2A) e anti-insulina (IAA). Adottando una strategia di screening

anticorpale ad elevata sensibilità e specificità precedentemente messa a punto e articolata in due fasi (fase I: GADA e IA-2A su microcampioni di sangue capillare prelevati a domicilio ed inviati per posta; fase II: GADA, IA-2A, ICA e IAA su siero nei soggetti positivi al primo test), abbiamo avviato una campagna di screening su vasta scala nei familiari di primo grado per l'identificazione del maggior numero di soggetti a rischio da avviare ad interventi di prevenzione. I soggetti con  $\geq 2$  anticorpi sono considerati ad elevato rischio (>50% di probabilità di evoluzione a malattia entro 5 anni) e pertanto proponibili per un intervento rivolto alla riduzione del rischio basato sulla dieta priva di glutine. Tale trattamento viene protratto per 6 mesi, con successivo ritorno ad una dieta libera e riesame al termine di altri 6 mesi. End-point dello studio è la verifica di eventuali variazioni di titolo, epitopi e sottoclassi IgG degli autoanticorpi e della secrezione insulinica precoce (1+3 min) in risposta all'IVGTT. Finora sono stati sottoposti a screening 449 familiari: di questi, 18 (4,0%) avevano  $\geq 2$  anticorpi e 15 sono stati avviati al trattamento con dieta priva di glutine.

**Risultati.** Due drop-out per mancata aderenza alla dieta; 2 evoluti a diabete; 8 completati i 6 mesi di dieta priva di glutine; di questi 4 completati anche i successivi 6 mesi di dieta libera. Durante l'intero corso dello studio non si sono osservate significative variazioni nei titoli di GADA (mediana, 1°-3° quartile: 72, 27-100; 58, 9-100; 31, 12-44 U) e IA-2A (26, 3-206; 100, 8-147; 9, 0-100 U) a 0, 6 e 12 mesi, rispettivamente. La secrezione insulinica ha invece mostrato un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) dopo i 6 mesi di dieta priva di glutine, con parziale riduzione dopo ripristino della dieta libera (mediane 86, 117 e 98  $\mu\text{U/ml}$  a 0, 6 e 12 mesi). Questi risultati, benché preliminari, suggeriscono che: 1) campagne di screening anticorpale su vasta scala per la identificazione dei soggetti a rischio per diabete di tipo 1 sono facilmente realizzabili con prelievo a domicilio; 2) la dieta priva di glutine protratta per 6 mesi non sembra influenzare significativamente i titoli di autoanticorpi, mentre sembra migliorare la secrezione insulinica stimolata con glucosio e.v. nei soggetti ad elevato rischio.

#### Utilizzo del test del grado di informazione alimentare come strumento per migliorare le conoscenze nutrizionali in un gruppo di soggetti anziani affetti da diabete di tipo 2

M. Rondanelli, B. Magnani\*, F. Albani\*, P. Poma, E. Ferrari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Cattedra di Geriatria; \*Istituzioni Assistenziali Riunite, Università degli Studi di Pavia, Pavia

L'invecchiamento progressivo della popolazione, secondario all'allungamento della vita media, rappresenta uno dei fenomeni caratteristici socio-sanitari più importanti della nostra epoca. Nel Comune di Pavia oggi gli anziani residenti sono infatti una fetta elevata della popolazione totale: essi rappresentano il 23,9%. Il numero di casi di insorgenza del diabete di tipo II aumenta con l'avanzare dell'età ed è quindi di fondamentale importanza mantenere sotto controllo questa patologia negli anziani. Il trattamento cardine del diabete di tipo II è rappresentato dall'assunzione di una corretta alimentazione da parte del paziente. Purtroppo la compliance del paziente in vari regimi dietetici appare molto ridotta; la causa di questo fatto negativo è legata frequentemente alle scarse conoscenze che il soggetto presenta in tema di alimentazione. Abbiamo quindi approntato un test intitolato "Grado di informazione alimentare", al fine di indagare il livello delle

conoscenze di una popolazione di soggetti anziani; il test è costituito da 20 items estremamente semplici e quindi è un test di facile e veloce somministrazione. L'affidabilità del test è stata valutata sia con il metodo del "test retest" che con il metodo del "test parallelo". Il coefficiente di correlazione del test retest ( $r=0,88$ ,  $p < 0,000$ ) ha indicato un buon grado di affidabilità ed anche il  $\chi^2$  calcolato sul campione è significativo ( $\chi^2 p < 0,015$ ) confermando la buona affidabilità del test. Il test è stato somministrato a 38 soggetti anziani affetti da diabete di tipo II (26 donne e 12 uomini di età media 79 anni) di cui 16 in trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti orali, al momento dell'ospedalizzazione presso la Divisione Clinicizzata di Geriatria e Gerontologia, Istituto di Cura "Santa Margherita". I pazienti sono stati sottoposti al Mini mental State Examination per valutare lo stato cognitivo, mentre la sintomatologia depressiva è stata indagata mediante la Geriatric Depression Scale; inoltre, per valutare eventuali stati di malnutrizione sono stati somministrati il Mini Nutritional Assessment ed il Nutritional Helath e per indagare la presenza di eventuali disturbi del comportamento alimentare è stato utilizzato l'Eating Attitude Test a 26 items. Dalla valutazione dei test è risultato che la conoscenza in campo alimentare è per settori: infatti le risposte in alcuni items sono risultate corrette nella maggior parte dei soggetti, mentre le risposte di altri items (ad es. l'items che riguarda gli effetti della cottura sulla verdura) è risultata errata per la maggior parte dei soggetti. Concludendo possiamo affermare che la somministrazione di questo test ai soggetti anziani affetti da diabete di tipo 2 può essere uno strumento valido per capire quanto il soggetto conosce il tema di alimentazione e conseguentemente approntare un piano personalizzato di educazione alimentare in modo tale da poter migliorare la compliance alla dieta del soggetto.

#### Valutazione dell'assetto glicometabolico e dello stato di nutrizione in un gruppo di soggetti anziani affetti da demenza tipo Alzheimer

M. Rondanelli, B. Magnani\*, E. Di Paolo\*, A. Neldo\*, F. Albani\*, P. Poma, E. Ferrari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Cattedra di Geriatria, \*Istituzioni Assistenziali Riunite, Università degli Studi di Pavia, Pavia

Numerosi studi hanno cercato di esaminare un legame putativo tra il diabete di tipo II ed il disturbo cognitivo. Studi recenti condotti su ampie popolazioni hanno suggerito che il diabete di secondo tipo possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza tipo Alzheimer (Ott). Sulla base di queste considerazioni abbiamo voluto indagare l'assetto glucidico-metabolico in un gruppo di soggetti anziani affetti da demenza tipo Alzheimer (DA) ospiti presso il Nucleo Alzheimer della Residenza Sanitaria Assistenziale "Francesco Pertusati" di Pavia. Sono stati valutati quindi 37 soggetti (la diagnosi di DA è stata effettuata in base ai criteri di NINCDS-ADRDA) di cui 25 femmine e 7 maschi di età compresa fra 76 e 100 anni ( $87 \pm 6$ ; età media  $\pm$  Deviazione Standard). In questi soggetti sono stati valutati per quanto riguarda l'assetto glico-metabolico: glicemia basale, fruttosamina, emoglobina glicosilata, inoltre, è stato accuratamente indagato lo stato di nutrizione mediante la rilevazione delle caratteristiche antropometriche, composizione corporea (tecnica bioimpedenzometrica), principali indicatori biochimici nutrizionali, test di screening per

il rischio nutrizionale (Mini Nutritional Assessment, protocollo Scales e Nutritional Health). Tali determinazioni sono state eseguite al momento dello studio e ripetute ogni 6 mesi per 2 anni (in totale ad oggi sono state effettuate 4 valutazioni). Di questi 37 pazienti 6 sono risultati affetti da diabete mellito di tipo II (16%), considerando il rapporto fra la patologia diabetica e lo stato di nutrizione di questi 6 pazienti 2 erano normopeso (BMI compreso fra 20 e 25), 2 sottopeso (BMI<20) e 2 pazienti erano sovrappeso (BMI>26). In tutti i pazienti il rapporto W/H indicava una distribuzione di tipo centrale dell'adipe. Nessuno dei pazienti assume farmaci antidiabetici orali, ma il compenso viene mantenuto mediante una dieta bilanciata che non si differenzia dalla dieta degli altri ospiti del nucleo, ma che però viene strettamente controllata dal personale il quale quotidianamente valuta anche il cibo realmente assunto tramite stima visiva in modo tale da poter compensare con integratori nel caso in cui l'assunzione alimentare sia insufficiente. Valutando globalmente i 37 pazienti 12 sono risultati essere sottopeso, 7 sovrappeso e 18 normopeso. I parametri del peso sono risultati pressoché stabili in tutte le valutazioni. Prendendo in considerazione emoglobina glicosilata e fruttosamina questi parametri sono risultati essere compresi nel range di normalità. Gli indici biochimici dello stato di nutrizione (albumina, prealbumina, transferrina e linfociti) sono risultati a livelli ottimali in tutti i pazienti diabetici. I dati preliminari di questo studio ancora in corso ci indicano quanto una accurata sorveglianza nutrizionale possa essere utile nel mantenere un'ottimale equilibrio glico-metabolico nei pazienti affetti da morbo di Alzheimer.

### Il Day Hospital di Medicina Interna come struttura funzionale per rispondere al bisogno sanitario del paziente diabetico

I. Stefani, C. Rocco, V. Polo, M. Pacetti, F. Vezzoli

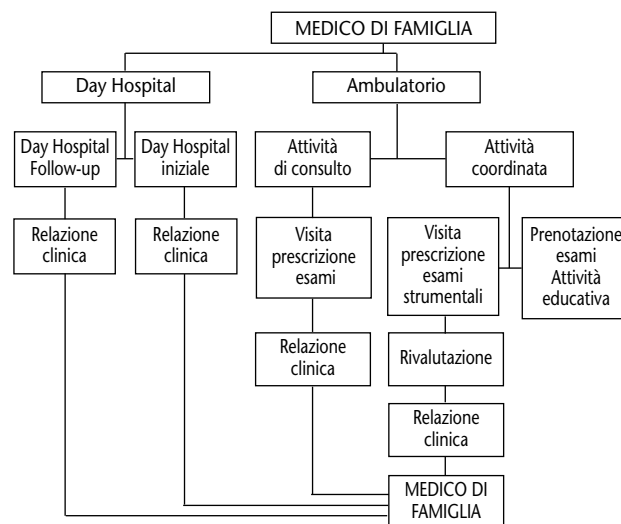
Dipartimento di Medicina Interna; Unità Organizzativa Diabetologia-Endocrinologia-Malattie Metaboliche; A.O. "Ospedale Civile" di Vimercate, P.O. Sesto S. Giovanni, Milano

L'organizzazione dell'assistenza e della consulenza al paziente diabetico richiede il coordinamento di procedure, interventi e prestazioni multidisciplinari, in cui il Servizio di Diabetologia, come definito dalla Legge 115 del 16 marzo 1987, assume un ruolo istituzionalizzato. La realtà organizzativa amministrativa e sanitaria territoriale, tuttavia, nella quale un gran numero di pazienti diabetici è preso in carico da strutture non organizzate in Servizi Specialistici (ad es. da ambulatori di Diabetologia aggregati a Dipartimenti di Medicina Interna) induce a riformulare l'attività di intervento in termini funzionali oltre che di ruolo. Per tale motivo presso il P.O. di Sesto S. Giovanni, come sottosegmentazione del Dipartimento Medico (DIME) e della Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, è stata individuata una Unità Operativa Semplice Funzionale di Diabetologia-Endocrinologia-Malattie Metaboliche, che agisce sinergicamente con le altre branche specialistiche del DIME ed è dotata di uno spazio per esprimere la propria specificità. Tale integrazione permette di realizzare, conservando l'unicità metodologica, un percorso diagnostico-assistenziale complesso e di dare risposta, attraverso un procedimento formale di coordinamento di prestazioni diagnostiche e terapeutiche, educative e preventive, al bisogno sanitario della popolazione diabetica.

Il nostro Day Hospital diabetologico offre attività di diagnosi e cura del diabete mellito (DM), consulenza al Medico di Famiglia per il DM di

tipo 2, monitoraggio del DM di tipo 1, attività di coordinamento negli interventi di prevenzione dello sviluppo di malattia diabetica, diagnosi precoce delle complicanze e loro monitoraggio, educazione sanitaria. Inoltre offre la possibilità di eseguire mediante un servizio di prenotazione coordinata, esami ematochimici, test autoanticorpali, OGTT, ECG, ecocardiogramma, test di riserva coronarica (TRC), esame del fundus oculare e fluorangiografico, ecocolordoppler degli arti inferiori, elettromiografia e test di neuropatia autonoma.

### Algoritmo DH - Ambulatori Diabetologia



### L'esposizione agli acidi grassi liberi (FFA) condiziona il rilascio autocrino di tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) linfomonocitario, l'iperinsulinismo e la microalbuminuria in pazienti diabetici tipo 2 con obesità

L. Trecate, M. Fioravanti, A. Rebesco, S. Precerutti, R. Giaccherio, N. Cerutti, A. Arcaini, E. Lovati, B. Pontiggia, M.C. Bonacina, D. Camozzi, E. Ferrari, S.B. Solerte

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pavia, Pavia (il lavoro è stato effettuato con il contributo dell'Università di Pavia, FAR anno 2000)

Nel diabete mellito tipo 2, l'interazione tra FFA e TNF- $\alpha$  potrebbe associarsi ai meccanismi correlati all'insulino-resistenza (IR) e all'iperinsulinismo. Questa ipotesi è stata analizzata valutando un gruppo di pazienti diabetici obesi tipo 2, con iperinsulinismo e aumento degli FFA plasmatici e un gruppo di soggetti di controllo. Il rilascio spontaneo e dopo interleuchina-2 (rhIL-2 100 U/mL) di TNF- $\alpha$  (ELISA) è stato misurato nel supernatante di cellule linfomononucleate (tPBMC=7,75x10<sup>6</sup> cells/mL) separate mediante gradiente di centrifugazione (Ficoll-Hypaque) e incubate per 24-h e 48-h con e in assenza di un mix equimolare di FFA (ac. palmitico-C16+ ac. stearico-C18+ac. oleico-C18: 1 ac. linoleico-C18:2, SIGMA Chimica, Milano) implementato fisiologicamente (250  $\mu$ M/mL/tPBMC) e a dosi sovrafisologiche (700  $\mu$ M/mL/tPBMC).

L'esposizione prolungata (48 h) a dosi sovralfisiologiche di FFA condiziona il rilascio autocrino di TNF- $\alpha$  (spontaneo e dopo IL-2) da cellule tPBMC. Nei soggetti diabetici il rilascio di TNF- $\alpha$  è già significativamente più evidente ( $p < 0,001$ ) rispetto ai controlli, soprattutto dopo attivazione con IL-2. Questo aumento risulta essere ancora più significativo dopo incubazione con FFA ( $p < 0,001$ ). Nei pazienti diabetici ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,0006$ ,  $y = 29 + 0,53x$ ) e nei soggetti di controllo ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,002$ ,  $y = 25,7 + 0,48x$ ) i livelli di TNF- $\alpha$  sono risultati essere correlati con i livelli di insulinemia a digiuno. Nei pazienti diabetici è stato dimostrato un incremento significativo ( $p < 0,001$ ) dell'escrezione urinaria di albumina ( $55 \pm 22$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ) rispetto ai controlli ( $5,8 \pm 2$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ). In questo

contesto, nei pazienti diabetici il rilascio spontaneo di TNF- $\alpha$  è risultato essere correlato con l'entità della microalbuminuria ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,0001$ ,  $y = 1,24 + 0,35x$ ).

In conclusione, nei pazienti diabetici, così come nei controlli sani, l'esposizione prolungata a concentrazioni sovralfisiologiche di FFA condiziona sensibilmente il rilascio autocrino di TNF- $\alpha$  da tPBMC, sia in condizioni spontanee sia dopo attivazione con IL-2. L'aumentata biodisponibilità di TNF- $\alpha$  indotta dagli FFA può costituire un fattore di rischio per la genesi dell'IR ed in particolare dell'iperinsulinismo, oltre a costituire un grave rischio per l'insorgenza della microalbuminuria e delle complicanze cardiovascolari.