

# RIUNIONE ANNUALE CONGIUNTA DELLA SEZIONE CAMPANIA DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

NAPOLI, 8 MAGGIO 2004

Comitato Scientifico: F. Nappo, K. Esposito

## Riassunti

### Diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica: indagine epidemiologica nella regione Campania

V. Armentano\*, A.A. Turco\*\*\*, S. Galdieri\*, A. Perrelli\*\*, O. Egione\*, S. Turco\*\*\* per il Gruppo di Lavoro "Obesità", Campania

\*CAD ASL NA1, Napoli; \*\*CAD AID, Napoli; \*\*\*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II", Napoli

Il soggetto con diabete mellito è ad alto rischio di complicanze cardiovascolari. Il rischio di tali complicanze è ancor più elevato nei soggetti con sindrome metabolica (SM). Scopo del nostro lavoro è stato valutare la prevalenza della SM in diabetici tipo 2. È stato selezionato un ampio campione di pazienti con diabete tipo 2, afferenti a strutture diabetologiche campane in un periodo di tempo prestabilito di 2 settimane consecutive e di tale popolazione sono stati rilevati il BMI, la presenza di ipertensione arteriosa e di dislipidemia. Venivano considerati ipertesi o dislipidici i soggetti che erano in trattamento specifico o avevano valori pressori superiori a 130/85 e valori di colesterolo totale maggiori di 200 mg/dL e/o trigliceridi superiori a 150 mg/dL. Sono stati raccolti dati di 3821 diabetici (47,4% M e 52,6% F) con età di  $63,7 \pm 9,9$  anni, durata di malattia  $9,9 \pm 7,8$  anni, HbA<sub>1c</sub> di  $7,4 \pm 5,1$  e BMI  $29,5 \pm 5,1$ . Abbiamo definito obesi i soggetti con BMI  $\geq 30$ . È risultato obeso il 41,2% della popolazione studiata, ipertesa il 58,9% e dislipidemia il 39,4%. Essendo la popolazione in studio affetta da diabete mellito, per porre diagnosi di SM, è sufficiente la presenza di altri 2 parametri alterati. Abbiamo pertanto valutato la presenza contemporanea di ipertensione e obesità, obesità e dislipidemia, e ipertensione e dislipidemia. È risultato che il 32,8% della popolazione in oggetto oltre al diabete presenta ipertensione e obesità, il 20,89% presenta diabete, obesità e dislipidemia; il 30,36% associa al diabete la dislipidemia e l'ipertensione. Inoltre, abbiamo valutato la presenza contemporanea di tutti i parametri in studio ed è risultato che ben il 16,04% del campione oltre al diabete presenta ipertensione, dislipidemia e obesità. La prevalenza di SM nella popolazione diabetica tipo 2 campana è risultata il 68,08%. I dati che dimostrano una così elevata prevalenza di SM nella popolazione diabetica impongono di attuare precocemente opportune strategie di prevenzione.

**Gruppo di Lavoro "Obesità", Campania:** Arzano: C. Aragiusto; Avellino: M. Colacurci, G. Corigliano; Benevento: F. Zerella; Castellammare di Stabia: G. Guarino; Frattamaggiore: O. Egione; Napoli: V. Armentano, V. Bisesti, G. Borrelli, E. Cresco, A. De Matteo, G. di Giovanni, S. Galdieri, S. Mignano, E. Petraroli, M. Rinaldi, G. Saldalamacchia, S. Settembrini, R. Tassiello, A.A. Turco, S. Turco; Nocera Inferiore: C. Lamberti; Piedimonte Matese: A. Pontieri; Salerno: G. Capuano; Torre Annunziata: L. Lucibelli; Torre del Greco: A. Perrelli

### Sindrome plurimetabolica e rapporto E/A

G. Caiazza\*, M. Marrone\*\*, F. Cinque\*\*, A. Sannino\*\*, G. Ghidella\*\*, D. Lauro\*\*, M. De Martino\*\*, A. De Pascale\*\*\*, S. Cosenza\*\*\*, A. Ingenito\*\*\*

\*UOS Diabetologia; \*\*UOC Medicina Interna; \*\*\*UOC Laboratorio Analisi, Regione Campania, ASL NAS, PO Vico Equense

Abbiamo sottoposto 127 pazienti diabetici a valutazione del rapporto tra onda E, picco di riempimento rapido e onda A, picco di riempimento atriale, misurato sul doppler mitralico in corso di ecocardiografia. Tale rapporto nel diabetico è significativamente più basso rispetto al soggetto normale, ed è indice di disfunzione diastolica. Abbiamo poi suddiviso i nostri pazienti in 3 gruppi: gruppo A, 51 soggetti diabetici senza sindrome metabolica e senza ipertensione arteriosa, gruppo B 64 soggetti con sindrome metabolica diagnosticata in presenza di almeno 3 fattori di rischio come proposto dall'*Adult Treatment Panel III* del *National Cholesterol Education Program* (tab. I).

Tab. I

- |   |
|---|
| 1. Obesità viscerale (circonferenza vita > 102 cm nell'uomo e > 98 cm nella donna). |
| 2. Trigliceridi > 150 mg/dL   |
| 3. Colesterolo HDL < 40 mg/dL nell'uomo e < 50 mg/dL nella donna                    |
| 4. Ipertensione arteriosa > 130/85 mmHg   |
| 5. Glicemia a digiuno > 110 mg/dL   |

Un terzo gruppo, gruppo C di 45 soggetti è stato ottenuto dal gruppo B di pazienti con sindrome metabolica eliminando i soggetti non ipertesi.

Abbiamo quindi valutato le differenze nel rapporto E/A tra i gruppi A e B (tab. II) e i gruppi A e C (tab. III).

Tab. II

Gruppi	N	Età	E/A	Differenza	p
A	51	57,6 ± 9,2	0,72 ± 0,18		
B	64	61,1 ± 9,9	0,6 ± 0,20	0,05	NS

Tab. III

Gruppi	N	Età	E/A	Differenza	p
A	51	57,6 ± 9,2	0,72 ± 0,18		
C	45	60,1 ± 9,4	0,64 ± 0,18	0,08	< 0,05

La differenza nel rapporto E/A significativa tra il gruppo di diabetici senza sindrome metabolica non ipertesi e il gruppo di diabetici ipertesi con sindrome metabolica sottolinea l'importanza dell'ipertensione arteriosa nel determinismo della disfunzione diastolica.

### Le complicanze oculari non retiniche in una popolazione ambulatoriale di diabetici tipo 2

M. D'Aniello\*, T. Di Vece, C. Lambiase

ASL Salerno 2, Centro Diabetologico Distretto 99;  
\*Ambulatorio di Patologia Retinica, Distretto 97

**Introduzione.** Tra le complicanze microvascolari una significativa attenzione è stata da sempre data a quelle retiniche e ai suoi effetti potenzialmente devastanti sulla capacità visiva. Il diabete a ogni modo è una malattia multisistemica e le complicanze oculari sono una risposta di un organo agli effetti di una condizione che riguarda l'intero organismo. In questo studio abbiamo voluto esaminare, in diabetici, alterazioni delle strutture oculari non retiniche e fornire dei riferimenti per l'opportuna gestione del paziente in relazione alla comparsa delle complicanze oculari che nel tempo potranno svilupparsi.

**Metodi.** Sono stati osservati in un anno 458 diabetici di tipo 2, 55% femmine e 45% maschi, età media 56+/-8 anni, durata media di malattia 15,4 (m = 7; M = 28) anni, media di HbA<sub>1c</sub> di 7,9% (m = 5,5), (M = 11,9). Sono stati sottoposti a un controllo oculistico completo. 182 sono stati sottoposti a FAG, 131 hanno praticato terapia Laser. Sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 102 soggetti non diabetici.

**Risultati.** Il 75% ha presentato disturbi legati ad alterazioni corneali, del tipo riduzione della sensibilità corneale bilaterale legata alla neuropatia del trigemino, ulcere corneali, ritardo nell'epitelizzazione, con incidenza superiore del 35%

rispetto ai controlli; in 218 (47,5%) è stata rilevata cataratta con incidenza superiore del 41% rispetto ai controlli. In 121 (26,4%) si era già praticato intervento per cataratta in uno o entrambi gli occhi. 11 (2,4%) erano affetti mono- o bilateralmente da glaucoma neovascolare, con una incidenza del doppio rispetto ai controlli; in 12 (2,6%) era stata rilevata patologia vitreale e sono stati sottoposti a chirurgia vitreoretinica. In 21 (4,5%) hanno riferito disturbi della motilità oculare; in 18 (3,9%) hanno riferito fluttuazioni refrattive. Nel 5% è stato rilevato glaucoma cronico non ancora diagnosticato.

**Conclusioni.** I nostri dati indicano come al di là della patologia retinica esistono nel paziente diabetico anche altre alterazioni a carico di altre strutture dell'occhio che possono sicuramente influire sulle difficoltà visive di questi soggetti. Di qui dunque la necessità di uno studio approfondito dell'apparato visivo.

### Fase preclinica della miocardiopatia diabetica: utilità dell'ecocardiografia tissue doppler imaging

P. Di Bonito\*, N. Moio\*\*, L. Cavuto\*\*, G. Covino\*\*, E. Murena\*\*, C. Scilla\*\*, S. Turco\*\*\*, B. Capaldo\*\*\*, G. Sibilio\*\*

\*UO di Diabetologia; \*\*UO di Cardiologia, PO "S. Maria delle Grazie" Pozzuoli; \*\*\*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

La compromissione della funzione diastolica (FD) del ventricolo sinistro (VS) all'ecocardiografia convenzionale (EC) costituisce la caratteristica principale della miocardiopatia diabetica. Tuttavia, la fase precoce di tale entità clinica è ancora poco definita. L'ecocardiografia tissue Doppler imaging (TDI) è una nuova metodica, molto sensibile, capace di misurare le velocità parietali del VS e fornire accurate informazioni sia sulla funzione regionale che globale del VS.

**Scopo.** Valutare se il TDI identifica alterazioni precoci della FD in pazienti con diabete di tipo 2 con normale funzione cardiaca all'EC e se esiste una relazione fra parametri ecocardiografici e anomalie metaboliche.

**Materiali e metodi.** 40 diabetici con durata del diabete < 5 anni, non obesi (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>), normotesi (PA < 130/80 mmHg), senza complicanze micro- e macrovascolari, con normale ECG a riposo e dopo sforzo e 20 controlli, paragonabili per età e IMC sono stati sottoposti a EC e TDI all'angolo laterale dell'anulus mitralico. Inoltre, in tutti i soggetti, è stata analizzata l'HbA<sub>1c</sub> e l'HOMA-IR quale surrogato di insulino-resistenza.

**Risultati.** All'EC i controlli e i diabetici erano paragonabili per parametri di struttura e funzione del VS. Controlli: massa ventricolare (MVS<sub>i</sub>) 40 ± 8 g/h<sup>2,7</sup>, rapporto E/A 1,30 ± 0,2, frazione di eiezione (FE) 62 ± 4%. Diabetici: MVS<sub>i</sub> 43 ± 8 g/h<sup>2,7</sup>, E/A 1,31 ± 0,3, FE 63 ± 8%. Al TDI, i diabetici rispetto ai controlli presentavano una significativa riduzione dell'onda diastolica precoce Ea: 15,5 ± 3,9 vs 19,4 ± 35 cm/sec (p < 0,0001), un aumento dell'onda diastolica tardiva Aa: 15,5 ± 3,9 vs 14,0 ± 2,4 cm/sec (p < 0,05), una riduzione del rapporto Ea/Aa: 1,00 ± 0,2 vs 1,41 ± 0,3 (p < 0,0001), una normale velocità dell'onda sistolica Sa 15 ± 3 vs 15 ± 4 cm/sec. Nei soggetti diabetici è stata osservata una correlazione negativa fra Ea/Aa e HOMA-IR (r = -0,44, p < 0,01), ma non fra Ea/Aa e HbA<sub>1c</sub>.

**Conclusioni.** 1) In diabetici tipo 2 con breve durata di malattia e con normale funzione cardiaca all'EC, il TDI identifica alterazioni precliniche della funzione diastolica. 2) Tali alterazioni sono correlate con l'insulino-resistenza espressa come HOMA-IR. Studi successivi potranno chiarire se il TDI è una tecnica utile per valutare l'impatto del controllo metabolico o di nuove strategie farmacologiche sulla progressione della miocardiopatia diabetica.

### Il diabete noto e non noto fra i pazienti ricoverati nelle unità operative di medicina della Regione Campania

P. Di Bonito, M. Rinaldi\*, M. Prillo\*\*, E. De Feo\*\*\*, M. Cianciulli°, D. Pascucci°, C. Rinaldi°, A. Zinno^, M. Mancini^^, S. Genovese^^^ e i ricercatori dello Studio DOMENICA

PO Pozzuoli (NA); \*AO Monadi (NA); \*\*AO Caserta; \*\*\*AO Cardarelli (NA); °PO Pagani (SA); °°PO Rummo (BN); °°°PO Fatebenefratelli (BN); ^PO Oliveto Citra (SA); ^^AO Moscati (AV); ^^Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

Sebbene il diabete mellito rappresenti una delle principali cause di ricovero in ambiente internistico, le caratteristiche dei diabetici ricoverati nelle UO di Medicina Interna (MI) sono ancora poco definite.

**Scopi.** 1) Valutare la prevalenza del diabete noto (DMN) e non noto (DMNN) fra i pz ricoverati in 25 UO di MI della Campania; 2) confrontare le caratteristiche dei pz con DMN e DMNN. Lo studio è stato condotto su tutti i pz dimessi nel periodo 19 marzo-2 aprile 2001. Il DMN è stato definito dalla storia di DM e/o dalla terapia con ipo-oralis o insulina. Il DMNN è stato definito, in assenza di anamnesi per DM, da una glicemia random > 200 mg/dL e/o da una glicemia a digiuno > 126 mg/dL, in 2 o più occasioni. L'ipertensione (IP) è stata definita dalla storia di IP e/o dalla terapia antipertensiva. Il BMI è stato analizzato nell'80% dei pz; colesterolo e trigliceridi sono stati analizzati entro le prime 24-48 h dall'ingresso in tutti i pz; l'HbA<sub>1c</sub> (HPLC) è stata misurata nel 57% dei pz.

**Risultati.** Durante il periodo di osservazione sono stati dimessi 1276 pz. Il DM è stato rilevato in 303 casi con una prevalenza del 23,7%. Fra i diabetici, il DMN è stato riscontrato in 270 casi (89%), il DMNN in 33 casi (11%). I pz con DMN hanno mostrato caratteristiche simili a quelli con DMNN in termini di età (70 ± 10 vs 67 ± 17 anni), sesso femminile (55% vs 57%), BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (34% vs 42%), IP (61% vs 64%), pregresso ictus (14% vs 15%), pregresso IMA (11% vs 6%), glicemia all'ingresso > 200 mg/dL (43% vs 54%), HbA<sub>1c</sub> > 8% (53% vs 42%), colesterolemia > 200 mg/dL (32% vs 36%), trigliceridemia > 150 mg/dL (27% vs 24%). La durata della degenza è risultata simile nei due gruppi (9,1 ± 6 vs 8,8 ± 4 giorni). Fra i pz con DMN sono stati osservati 3 decessi, nessuno fra quelli con DMNN.

**Conclusioni.** 1) Nell'ambito dei pz ricoverati nelle UO di MI, la prevalenza del DM è elevata (23,7%), 2) Il DMNN costituisce l'11% dei diabetici e manifesta caratteristiche cliniche e di rischio CV simili al DMN. Il nostro studio dimostra che il ricovero in ambiente internistico rappresenta un'occasione importante per ricercare attivamente il DMNN.

### Effetti di una dieta mediterranea su funzione endoteliale e

### infiammazione vascolare in soggetti con sindrome metabolica

K. Esposito, E. Martedì, G. Feola, A. Pontillo, C. Di Palo, M. Ciotola, G. D'Orta, D. Giugliano

Centro di Cura dell'Obesità, Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

Sebbene l'intervento dietetico sia caldeggiato come una utile strategia terapeutica per ridurre il rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica, nessuno studio ha finora testato questa ipotesi. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti di una dieta mediterranea sulla funzionalità endoteliale e su marcatori di infiammazione vascolari in soggetti affetti da sindrome metabolica. Cent'ottanta soggetti affetti da sindrome metabolica (Adult Treatment Panel III) sono stati assegnati in modo randomizzato a due gruppi di intervento dietetico, di cui uno costituito da 90 soggetti che consumavano una dieta mediterranea ricca in cereali integrali, frutta, vegetali, noci, e olio d'oliva, e l'altro di altrettanti soggetti che consumavano una dieta di controllo. Entrambe le diete prevedevano una composizione di macronutrienti caratterizzata da 55-60% di carboidrati, 15-20% di proteine e < 30% di grassi. Al follow-up biennale, i soggetti del gruppo dieta mediterranea consumavano maggiori quantità di alimenti ricchi in grassi monoinsaturi e polinsaturi e in fibre ( $p < 0,001$ ), con un rapporto acidi grassi omega-6/omega-3 più basso ( $p < 0,001$ ), e una minore quantità di energia, grassi saturi e colesterolo rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Inoltre, le concentrazioni circolanti di proteina C reattiva ( $p = 0,01$ ), interleuchina 6 ( $p = 0,04$ ), interleuchina 7 ( $p = 0,04$ ), e interleuchina 18 ( $p = 0,03$ ) erano significativamente ridotte nel gruppo di intervento, mentre la sensibilità insulinica (HOMA) migliorava ( $p < 0,001$ ). Lo score della funzione endoteliale, valutato sommando le risposte della pressione arteriosa media e della aggregazione piastrinica a un carico venoso di L-arginina, migliorava nel gruppo dieta mediterranea (da  $6,0 \pm 1,2$  a  $8,0 \pm 1,4$ ,  $p < 0,001$ ), ma rimaneva stabile nel gruppo dieta di controllo (da  $5,9 \pm 1,2$  a  $6,1 \pm 1,4$ ,  $p = 0,33$ ). Alla fine dello studio, 40 soggetti del gruppo di intervento presentavano ancora caratteristiche tali da rientrare nella diagnosi di sindrome metabolica, confrontati con i 78 soggetti del gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Una dieta di tipo mediterraneo può essere efficace per ridurre sia la prevalenza della sindrome metabolica, sia il rischio cardiovascolare a essa associato. La diminuzione dello stato infiammatorio cronico potrebbe essere uno dei meccanismi implicati.

### Riserva di flusso coronarico nella fase precoce del diabete mellito tipo 1

A. Imbroinise, N. Galderisi, S. Cicala, A.A. Turco, G. Nosso, M. Iaccarino, O. deDivitiis, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

**Introduzione.** Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione della riserva di flusso coronarico (CFR) nei pazienti diabetici in assenza di coronaropatia. Tale alterazione è stata dimostrata

sia nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 che di tipo 2 ed evidenza di complicanze microvascolari (neuropatia autonoma e/o retinopatia). Resta ancora da chiarire quanto precocemente si manifestano le alterazioni del microcircolo coronarico nel corso della malattia diabetica.

**Scopo.** Valutare la CFR in pazienti con diabete di tipo 1, con breve durata di malattia e assenza di complicanze micro- e macrovascolari.

**Metodi.** Sono stati studiati 8 soggetti con diabete mellito di tipo 1 (età  $27 \pm 3$  anni; IMC  $24 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>; durata del diabete < 5 anni; HbA<sub>1c</sub>  $8 \pm 0,5\%$ ) e 9 soggetti normali (età  $27 \pm 1$ ; IMC  $25 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>). I due gruppi erano simili per livelli pressori e profilo lipidico e nessuno presentava una storia familiare positiva per malattia coronarica. I pazienti diabetici avevano una normale risposta al test ergometrico e nessuna evidenza di complicanze microvascolari e/o neuropatia autonoma. La velocità di flusso coronarico è stata misurata sull'arteria discendente anteriore mediante ecocardiografia transtoracica con Doppler pulsato color guidato, sia nello stato di riposo che dopo stimolo iperemico (dipiridamolo 0,56 mg/kg per 4 minuti). La CFR è stata calcolata come rapporto tra la velocità di flusso coronarico iperemico e la velocità di flusso coronarico a riposo. La valutazione della CFR è stata eseguita a digiuno prima della somministrazione della dose mattutina di insulina rapida.

**Risultati.** La glicemia a digiuno era  $219 \pm 13$  mg/dL nei diabetici e  $80 \pm 2$  mg/dL nei controlli. La pressione arteriosa media a riposo era simile nei due gruppi ( $88 \pm 2$  e  $89 \pm 2$  mmHg) e rimaneva sostanzialmente immutata durante l'infusione di dipiridamolo. La velocità di flusso coronarico a riposo era significativamente più alta nei pazienti diabetici ( $25 \pm 2$  cm/sec) rispetto ai normali ( $18 \pm 0,8$  cm/sec;  $p = 0,000$ ). La CFR tendeva a essere più bassa nei pazienti diabetici ( $2,51 \pm 0,18$ ) rispetto ai controlli ( $2,89 \pm 0,22$ ) pur non raggiungendo la significatività statistica.

**Conclusioni.** La velocità di flusso coronarico a riposo è aumentata nei soggetti con diabete di tipo 1 di breve durata mentre la CFR non sembra essere significativamente compromessa. L'aumento del flusso coronarico basale è in linea con le osservazioni di un aumentato flusso retinico e glomerulare nelle fasi precoci del diabete di tipo 1.

#### Effetti di atorvastatina e fenofibrato sulla lipemia postprandiale in pazienti con diabete tipo 2 e iperlipidemia

S. Lilli, C. Iovine, A. Gentile, L. Patti, L. Di Marino, P. Cipriano, G. Riccardi, A.A. Rivellese

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

**Introduzione.** Le alterazioni della lipemia postprandiale sono considerate un fattore di rischio cardiovascolare indipendente anche nei pazienti con diabete tipo 2, pertanto è importante valutare l'efficacia dei diversi interventi terapeutici, in particolare statine e fibrati, anche sulla risposta lipidica postprandiale.

**Scopo.** Valutare gli effetti di atorvastatina (20 mg/die) vs fenofibrato (200 mg/die) sulla lipemia postprandiale in pazienti con diabete mellito tipo 2 e iperlipidemia mista.

**Soggetti e metodi.** 8 pazienti diabetici tipo 2 (M/F 6/2, età

$57,7 \pm 5,2$  anni, IMC  $27,9 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>) con valori di LDL-colesterolo tra 115-160 mg/dL e trigliceridemia tra 150 e 400 mg/dL, in sola terapia dietetica o dieta + ipoglicemizzanti orali hanno partecipato allo studio eseguito secondo un modello di tipo cross-over, randomizzato con periodi di 3 mesi di assunzione di atorvastatina e 3 di fenofibrato. All'inizio e alla fine di ciascun periodo di trattamento, i pazienti hanno effettuato un test meal con un pasto standard ricco in grassi (994 Kcal, carboidrati 31%, grassi 57%, proteine 12%). Prima e dopo il pasto (ogni 2 ore per 8 ore) sono stati eseguiti prelievi per la determinazione del colesterolo e dei trigliceridi nel plasma, nelle frazioni lipoproteiche e nelle subfrazioni delle VLDL (grandi e piccole).

**Risultati.** Per quanto riguarda i lipidi a digiuno, come atteso, l'atorvastatina ha determinato una riduzione significativamente più marcata rispetto al fenofibrato del colesterolo plasmatico (31% vs 16%), colesterolo LDL (43% vs 12%), colesterolo e trigliceridi LDL (42% vs 15%, 27% vs 9%). Il contrario è avvenuto per i trigliceridi plasmatici, per il colesterolo e i trigliceridi delle VLDL grandi per i quali si è avuta una riduzione più marcata dopo fenofibrato (rispettivamente 30% vs 8%, 50% vs 22% e 43% vs 16%). Per quanto riguarda la fase postprandiale, le aree incrementali sotto la curva (AISC) delle lipoproteine più ricche in trigliceridi (chilomicroni e VLDL grandi) si sono ridotte con entrambi i trattamenti, raggiungendo la significatività statistica solo per il colesterolo (AISC  $5,2 \pm 4,6$  vs  $10,7 \pm 9,3$  mg/dL/h;  $p = 0,036$ ) e i trigliceridi dei chilomicroni (AISC  $131,3 \pm 95,1$  vs  $259,1 \pm 201,5$  mg/dL/h;  $p = 0,017$ ) dopo trattamento con fenofibrato rispetto al basale.

**Conclusioni.** Questi risultati confermano che anche nei pazienti con diabete tipo 2, l'atorvastatina ha una maggiore efficacia nel ridurre le LDL rispetto al fenofibrato e una minore efficacia per quanto riguarda i trigliceridi sia plasmatici che delle VLDL. Per quanto riguarda la fase postprandiale, il fenofibrato è più efficace nel ridurre la risposta dei chilomicroni.

#### Espressione dei fattori angiogenetici durante sindrome coronarica acuta in pazienti affetti da diabete tipo 2

R. Marfella, K. Esposito, F. Nappo, M. Siniscalchi, L. Cocozza, S. Iuliano, E. Maglione, L. Sardelli, C. Miranda, D. Giugliano

Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università di Napoli

**Scopo.** Un'inadeguata risposta angiogenetica in risposta all'ischemia miocardica potrebbe essere responsabile della riduzione della formazione di circolo collaterale nei pazienti diabetici. Poiché il fattore hypoxia-inducibile 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) è un attivatore della trascrizione del vascular endothelial growth factor (VEGF) ed è un fattore indispensabile per l'inizio della risposta angiogenetica all'ipossia, abbiamo valutato l'espressione dell'HIF-1 $\alpha$  e del VEGF in campioni di tessuto cardiaco per verificare la risposta molecolare all'ischemia miocardica in pazienti diabetici durante angina instabile. Inoltre, sono state valutate le concentrazioni tissutali di nitrotirosina, un marker dello stress ossidativo, e dell'ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS).

**Metodi e risultati.** Durante bypass aortocoronarico sono stati eseguiti prelievi biopsici miocardici in 15 diabetici tipo 2

e in 14 pazienti nondiabetici con angina instabile (gruppo ischemico) e in 20 pazienti (11 diabetici tipo 2 e 9 pazienti nondiabetici) sottoposti a bypass aortocoronarico senza segni e sintomi di angina nei precedenti 10 giorni (gruppo controllo). I campioni provenienti sia dall'area ischemica che non ischemica del ventricolo sinistro sono stati analizzati con la reverse-transcriptase polymerase chain reaction e con la western blotting analysis per valutare l'espressione dell'RNA messaggero (mRNA) e della proteina dell'HIF-1 $\alpha$ , VEGF e dell'iNOS, e mediante immunostochimica sono state valutate le intensità di staining del VEGF, iNOS e della nitrotirosina. Alti livelli di HIF-1 $\alpha$  e VEGF sono stati osservati nei campioni ischemici di pazienti non diabetici. Nei campioni ischemici dei pazienti diabetici l'espressione dell'HIF-1 $\alpha$  e del VEGF era significativamente più bassa. Nel gruppo controllo l'espressione sia del HIF-1 $\alpha$  sia del VEGF non era evidenziabile. Comparati con i campioni non diabetici, sia i campioni ischemici che non-ischemici nei pazienti diabetici mostravano livelli significativamente più alti di iNOS ( $p < 0,001$ ) associati ad alti livelli di nitrotirosina.

**Conclusioni.** Il diabete mellito tipo 2 si associa a elevati livelli miocardici di nitrotirosina e di iNOS, e a ridotti livelli di fattori angiogenetici durante ischemia.

#### L'efficacia delle ortesi e dei plantari nella prevenzione secondaria dell'ulcera neuropatica

C. Miranda, F. Nappo, E. Bellinfante, A. Santorelli, E. Maglione, R. Gualdiero, L. Misso, F. Saccomanno, D. Giugliano

Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

**Introduzione.** Come è noto lo sviluppo dell'ulcera neuropatica è legata all'aumento del carico pressorio in una specifica area del piede, per un danno legato alla neuropatia. Lo scarico della lesione è fondamentale non solo per ottenere la guarigione della lesione, ma anche per prevenire le recidive.

I pz con lesione in atto, storia di lesione e o artropatia di Charcot, secondo i criteri di rischio elaborati dal Gruppo di Studio del Piede Diabetico fanno parte della III categoria di rischio e sono a un elevato rischio di recidiva, secondo dati statistici anche del 50% in un anno e secondo altri dati tra il 35% e il 70% nell'arco di 5 anni.

**Scopo dello studio.** Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia delle scarpe e dei plantari nella prevenzione secondaria di recidive di ulcere in pz diabetici.

**Materiali e metodi.** Sono stati valutati 77 pazienti diabetici, afferenti presso l'ambulatorio del piede diabetico nell'anno 2002. Tutti i pazienti avevano una storia di pregressa ulcera neuropatica esitata in guarigione mediante debridement chirurgico della lesione, trattamento di eventuali infezioni, medicazioni locali e scarico pressorio della lesione mediante scarpa terapeutica provvisoria tipo Talus. Solo 59 dei 77 pazienti (76,7%), dopo la guarigione dell'ulcera, (gruppo A) hanno utilizzato la scarpa a suola rigida con plantare su calco gessato in Alcaform multistrato e rivestito in PPT, mentre altri 18 pazienti (23,3% gruppo B) non hanno fatto uso della scarpa a suola rigida per mancata compliance o per motivi economici. Non vi era differenza tra i due gruppi per sesso (54,6% M in A vs 56,2% in B), durata della malattia ( $15 \pm 5$  anni in A vs  $14 \pm 7$  in

B), grado di controllo glicometabolico ( $HbA_{1c}$   $8,9 \pm 1,4\%$  in A vs  $8,5 \pm 1,2\%$  in B).

**Risultati.** Nel gruppo trattato con ortesi di scarico, nel periodo di osservazione di 12 mesi, si è avuta una recidiva dell'ulcera nel 15% dei pazienti vs il 39% dei pazienti che avevano utilizzato una scarpa ordinaria. La recidiva di ulcera dalla guarigione si è avuta dopo  $10,2 \pm 1,5$  mesi nei pazienti con scarpa a suola rigida e dopo  $4,2 \pm 1,5$  mesi nei pazienti con scarpa ordinaria.

**Conclusioni.** I nostri risultati dimostrano l'efficacia delle calzature terapeutiche nella prevenzione secondaria dell'ulcera neuropatica. I motivi delle recidive nei pazienti che hanno usato la scarpa a suola rigida sono stati l'usura delle scarpe, l'uso discontinuo delle stesse o nuove modifiche dell'appoggio plantare. Le scarpe e in particolare i plantari dovrebbero essere frequentemente controllati a causa dell'usura.

#### Stile di vita e funzione erettile nel paziente obeso

F. Nappo, K. Esposito, L. Sardelli, F. Giugliano, D. Carleo, A. Esposito, G. D'Orta, M. D'Armiento, D. Giugliano

Centro di Cura dell'Obesità, Cattedra di Urologia, Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

Uno stile di vita salutare si associa al mantenimento di una buona funzione erettile nell'uomo. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti di un intervento sullo stile di vita sulla funzionalità endoteliale e su quella erettile in un gruppo di uomini obesi. Lo studio è stato condotto su 110 uomini obesi (BMI  $> 30$ ), di età compresa tra 35 e 55 anni, senza diabete, ipertensione o dislipidemia, che risultavano affetti da disfunzione erettile in risposta al questionario IIEF (score di 21 o inferiore). I pazienti erano assegnati in modo randomizzato a due gruppi di 55 ciascuno: il gruppo di intervento riceveva dettagliate istruzioni su come ottenere e mantenere una riduzione  $\geq 10\%$  del peso corporeo mediante una dieta ipocalorica associata a incrementata attività fisica; al gruppo di controllo erano impartite informazioni generali sui benefici di una sana alimentazione e dell'esercizio fisico. A distanza di due anni dall'inizio dello studio, il BMI diminuiva maggiormente nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo ( $p < 0,001$ ), mentre il livello di attività fisica mostrava un tendenza opposta (da  $48 \pm 10$  a  $195 \pm 36$  minuti/settimana nel gruppo di intervento; da  $51 \pm 9$  a  $84 \pm 28$  minuti/settimana nel gruppo controllo,  $p < 0,001$ ). Gli indici infiammatori (proteina C reattiva e interleuchina 6) mostravano una significativa ( $p < 0,03$ ) riduzione nel gruppo di intervento, mentre le risposte vascolari alla somministrazione di L-arginina, il precursore di ossido nitrico, miglioravano significativamente ( $p < 0,02$ ). Lo score della funzione erettile mostrava un significativo incremento nel gruppo di intervento (da  $13,9 \pm 4,0$  a  $17 \pm 5$ ,  $p < 0,001$ ), ma rimaneva sostanzialmente immutato nel gruppo di controllo (da  $13,5 \pm 4,0$  a  $13,6 \pm 4,1$ ,  $p = 0,89$ ). Diciassette uomini nel gruppo intervento e 3 nel gruppo controllo mostravano uno score IIEF di almeno 22 alla fine dello studio ( $p = 0,001$ ). Nell'analisi multivariata, le modifiche del BMI, dell'attività fisica e della proteina C reattiva risultavano associate in modo indipendente con il miglioramento dello score della funzione erettile. Le modifiche dello stile di vita

mantenute per almeno 2 anni si associano a un recupero della funzione sessuale in circa un terzo dei pazienti obesi con disfunzione erettile.

### Controllo dei fattori progressori della nefropatia diabetica nel diabete tipo 2

R. Nasti, O. Carbonara, L. De Nicola, R. Minutolo, G. Conte, R. Torella, F.C. Sasso in nome del NID-2 study group

Dipartimento Di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

Il diabete mellito rappresenta oggi la causa principale di terapia sostitutiva dialitica nei Paesi industrializzati. Anche se nel diabete tipo 2 la prevalenza e l'incidenza cumulativa della nefropatia diabetica nei suoi stadi più avanzati risultano decisamente meno rilevanti rispetto al diabete tipo 1, la maggioranza dei diabetici che arrivano all'insufficienza renale cronica (IRC) terminale è rappresentata dai pazienti con diabete tipo 2. Inoltre, la progressione del danno renale si accompagna nel diabetico a un ulteriore incremento esponenziale del rischio cardiovascolare. Una corretta strategia prevede l'adeguato controllo in tali pazienti di tutti i fattori di rischio cardiovascolari che, come noto, nel paziente diabetico presentano goal decisamente più ambiziosi rispetto alla popolazione generale. Pertanto, è stato disegnato lo studio NID-2 (Nephroprotection In Diabetes type 2) che si articola in due fasi: *osservazionale*, nella quale verranno screenati i soggetti da reclutare nella fase di intervento e che servirà per valutare la qualità del controllo dei fattori progressori del danno renale in tali pazienti, e una fase di *intervento*, in cui si interverrà farmacologicamente sui principali fattori progressori del danno renale e correlati al rischio cardiovascolare (glicemia, colesterolo, pressione arteriosa, anemia, apporto sodico).

Sono stati coinvolti 21 centri specialistici della Regione Campania, che hanno complessivamente screenato circa 30.000 diabetici.

**Criteri di inclusione.** Diabete mellito tipo 2, età > 40 anni, visite di controllo effettuate presso lo stesso centro da almeno un anno, terapia con ipoglicemizzanti orali e/o dieta nei primi tre anni di diabete, AER  $\geq$  30 mg/die, retinopatia diabetica.

**Criteri di esclusione.** Diabete mellito tipo 1, diabete esordito prima dei 30 anni, recente (< 3 mesi) patologia acuta.

Si presentano i dati preliminari della fase osservazionale relativi ai primi 763 pazienti reclutati. M/F 407/356, età  $65,9 \pm 10,2$ , micro/macroalbuminuria 72/28%, durata media follow-up presso struttura specialistica 6,9 aa, clearance creatinina  $65,6 \pm 23,7$  mL/min. Sulla base dei valori della clearance della creatinina la prevalenza della IRC (CCr < 60 mL/min) è del 42%. Inoltre, riferendosi alle recenti linee guida, la percentuale di soggetti del nostro campione nel target pressorio è del 19% per la PAS, del 32% per la PAD e solo del 15% riferendosi a entrambe. Tale dato è rilevante se si considera che il numero medio di farmaci antipertensivi utilizzati per paziente è di 1,76. Infine la sodiuria dei pazienti nel target pressorio è di 168 mEq/die vs una sodiuria dei pazienti fuori target di 188 mEq/die ( $p < 0,001$ ).

Tali dati preliminari della fase osservazionale confermano l'utilità di supplementare gli interventi finalizzati al controllo di tutti i fattori coinvolti nella progressione del danno renale e nel danno cardiovascolare.

### Uso del gel di piastrine autologo per la cura delle ulcere del piede diabetico

G. Saldamacchia, E. Lapice, A.A. Rivellese, G. Riccardi, O. Vaccaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II" di Napoli

Il gel autologo di piastrine si è dimostrato molto efficace nell'accelerare la guarigione delle ferite negli interventi di chirurgia ortopedica e di chirurgia maxillo-facciale. Lo scopo del nostro studio è stato quello di confrontare l'efficacia del gel autologo di piastrine con il trattamento standard delle ulcere del piede diabetico. 14 pazienti diabetici (6 maschi e 8 femmine) con ulcere plantari di grado II-III di Wagner sono stati assegnati in modo random a uno dei due gruppi di trattamento, uno con trattamento standard e uno che riceveva l'applicazione di gel autologo di piastrine ogni settimana per 5 settimane. Il nostro end point è stato l'osservazione dopo 5 settimane. L'area dell'ulcera è stata misurata all'inizio del trattamento (area iniziale) e dopo 5 settimane (area finale). Per il confronto delle proporzioni sono stati utilizzati il test esatto di Fischer e il test di Mc Nemor. I due gruppi di trattamento sono risultati equamente distribuiti per età, sesso ed emoglobina glicata. Le medie delle aree iniziali sono leggermente più grandi nel gruppo di trattamento con il gel piastrinico ( $273$  vs  $170$  mm<sup>2</sup>) ma non in modo significativo. Il tasso di riduzione a 5 settimane è stato significativamente più grande nei pazienti trattati con il gel piastrinico. Tutti i 7 pazienti assegnati al gel piastrinico sono migliorati nettamente: 2 ulcere sono guarite completamente e per le rimanenti 5 l'area si è ridotta in maniera significativa se confrontata con quella iniziale da  $273$  a  $80$  mm<sup>2</sup>  $p = 0,005$ . Nelle ulcere sottoposte a trattamento standard un'ulcera è guarita, una è peggiorata e le aree delle rimanenti 5 ulcere sono rimaste sostanzialmente invariate ( $170$  vs  $162$  mm<sup>2</sup>  $p = 0,858$ ). Questo è il primo studio controllato e randomizzato sull'efficacia e la sicurezza del gel di piastrine autologo per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. È stato utilizzato un tempo di osservazione di 5 settimane come end point perché questo intervallo di tempo è in genere troppo breve per attendersi un significativo miglioramento delle ulcere del piede diabetico con il solo trattamento standard. Per cui i risultati del nostro studio, sebbene ottenuti in un piccolo gruppo di pazienti, dimostrano la sicurezza e l'efficacia del gel autologo di piastrine nell'accelerare in modo significativo rispetto al trattamento standard il processo di guarigione delle ulcere del piede diabetico, riducendo inoltre notevolmente i costi e i disagi dei pazienti. Naturalmente occorrono osservazioni su un numero maggiore di pazienti ed end point più ambiziosi come la guarigione completa dell'ulcera e la prevenzione delle amputazioni.