

III CONGRESSO CONGIUNTO DELLA SEZIONE LAZIO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA E DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI

BAGNI DI TIVOLI (ROMA), 10-11 MARZO 2000

Comitato Scientifico: F. Chieramonte, G. De Mattia, S. Frontoni, A. Napoli, R. Pastorelli, V. Spallone

Riassunti

Effetti della L-arginina sull'omocisteinemia in pazienti diabetici di tipo 2

A. Armiento, M. Cassone-Faldetta*, D. Fava, O. De Luca, M.C. Bravi, R. D'Urso, C. Ferri*, G. De Mattia

Istituto di I Clinica Medica, Università di Roma "La Sapienza"; *Dipartimento di Medicina Interna, Università di L'Aquila

Introduzione. Il nitrossido (NO), la cui sintesi può essere stimolata mediante la somministrazione di L-Arginina (L-Arg), è il principale mediatore della vasodilatazione endotelio-dipendente. L'NO, legando i gruppi tiolici dell'omocisteina, dà origine *in vitro* ad un composto con attività antiaggregante e vasodilatatrice, detto S-nitroso-omocisteina (RSNO), ritenuto in grado di contrastare gli effetti tossici dell'omocisteina sull'endotelio. L'incremento dell'omocisteina plasmatica (tHcy), fattore di rischio cardiovascolare, è stato documentato in numerose condizioni patologiche tra cui il diabete mellito.

Scopo. Valutare se l'infusione e.v. di L-Arg, inducendo la sintesi di NO, sia in grado di modificare i livelli di omocisteina in pazienti diabetici di tipo 2.

Casistica. Sono stati studiati pazienti con diabete mellito di tipo 2 (n. 10, 10 M), con un'età media di 54,8±7,0 aa (range 38-65 aa) ed una durata media di malattia di 5,4±2,9 aa (range 2-8 aa). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con HbA_{1c} >7%, ipertensione arteriosa, neuropatia autonoma, retinopatia proliferante, insufficienza renale od epatica.

Materiali e metodi. Dopo una notte di digiuno, i pazienti sono stati sottoposti all'infusione di L-Arg (3 g in bolo e.v. - Damor Farmaceutici, Napoli), effettuando la determinazione ogni 5 min di tHcy, PAS, PAD, PAM e Fc, prima e durante i 60 min successivi all'infusione. La valutazione della pressione e della frequenza cardiaca è stata effettuata mediante apparecchiatura automatica (Omega 1400, In vivo Research Laboratories Inc). La determinazione della tHcy è stata effettuata mediante immunofluorescenza diretta (IMX, Abbott Diagnostic).

Risultati. Trenta min dopo il bolo di L-Arg era evidente una significativa riduzione sia della PAM che della tHcy.

	Base	30'	p
tHcy	11,1±2,8	10,2±2,3	<0,05
PAM	110,1±12	94,2±8,6	<0,05

Conclusione. I nostri dati dimostrano che la somministrazione di L-Arg determina una riduzione della PAM, espressione della vasodilatazione indotta dall'aumentata sintesi di NO. La contemporanea riduzione della tHcy da noi documentata può essere spiegata dall'avvenuto legame dell'NO con l'omocisteina nel formare la S-nitroso-omocisteina.

Caratteristiche antropometriche, metaboliche ed emodinamiche di familiari di I grado di pazienti con diabete di tipo 2

D. Bracaglia, M. Pellegrinotti, A. Baroni, M. Perna, P. Ciampitello, S. Frontoni, S. Gambardella

Centro per la Cura e la Diagnosi del Diabete Mellito dell'Università di Roma "Tor Vergata", Roma

Molte delle anomalie metaboliche ed emodinamiche tipiche della malattia diabetica sembrano essere già presenti nei figli di diabetici di tipo 2. In particolare, tali soggetti presentano una significativa insulino-resistenza, anche quando sono ancora normotolleranti. D'altra parte, è stato ipotizzato che l'iperinsulinemia/insulino-resistenza possano giocare un ruolo importante nella patogenesi dell'ipertensione. Tale legame potrebbe essere mediato dall'incremento dell'attività nervosa simpatica che l'insulina è in grado di determinare in numerose condizioni. È, pertanto, verosimile che nei figli insulino-resistenti di pazienti con diabete di tipo 2 siano già presenti anche delle anomalie a carico della pressione e del bilancio simpato-vagale.

Allo scopo di valutare tali parametri, abbiamo studiato 22 soggetti sani, con familiarità diabetica (s) e li abbiamo paragonati a 17 soggetti sani, senza familiarità diabetica (n). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a: OGTT a 120 min (glicemia ed insulinemia, calcolo dell'indice HOMA), impedenziometria (valutazione composizione corporea), monitoraggio della pressione arteriosa (calcolo della PA sistolica, diastolica, media, delle 24 ore, diurna e notturna e delta pressorio) ed holter cardiaco (calcolo del rapporto LF/HF, espressione del bilancio simpato-vagale). I soggetti (s) hanno dimostrato un aumento significativo dell'insulinemia durante OGTT (IRI a 120': n=22,8±2,8 vs s=39,7±5,5, p<0,004), ma non in condizioni basali. Al contrario, la glicemia è risultata non significativamente diversa nei due gruppi, benché si osservasse una tendenza a valori più elevati nel gruppo (s). Infine, l'indice HOMA ha mostrato una significativa riduzione della secrezione β-cellulare ed un aumento dell'indice di insulino-resistenza in (s). In conclusione, i figli dei soggetti con diabete di tipo 2 presentano anomalie metaboliche precoci.

I geni HLA di classe II condizionano l'età d'insorgenza del diabete autoimmune nella popolazione laziale

R. Buzzetti, A. Petrone, G. Giorgi, C.A. Mesturino, R. Fiori, A. Galgani, M.L. Del Buono, M. Capizzi, IMDIAB Group, U. Di Mario

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma "La Sapienza", Roma

Premessa. Il diabete tipo 1 è una malattia autoimmune a suscettibilità poligenica. Tale forma di diabete può insorgere a qualsiasi età sebbene colpisca soprattutto quella giovanile.

La regione HLA è responsabile di più del 50% della suscettibilità genetica, mentre il gene CTLA-4 (in particolare l'allele G) è stato trovato associato alla malattia in numerose popolazioni.

Obiettivo. Nel presente studio abbiamo valutato la frequenza dei geni HLA DRB1 e DQB1 e del gene CTLA-4 (polimorfismo A/G in posizione 49 dell'esone 1) in rapporto all'età d'insorgenza della malattia (<15 anni o >15 anni) in un campione di pazienti diabetici di tipo 1 (n=288) e di controlli (n=253) provenienti dalla regione Lazio.

Risultati. I pazienti con un'età d'insorgenza >15 anni hanno mostrato un aumento significativo del genotipo nonDR3-0201/nonDR4-0302 (p=0,01) ed una diminuzione significativa del genotipo DR3-0201/DR4-0302 (p=0,006) rispetto ai pazienti con insorgenza <15 anni di età. Un'ulteriore stratificazione in base all'età: 0-7 anni, 8-14 anni, >15 anni, ha mostrato che il rischio di malattia negli individui portatori del genotipo DR3-0201/DR4-0302 decresce progressivamente con l'aumentare dell'età: Odd Ratios 47, 33 e 17 rispettivamente nelle tre classi considerate. L'allele G del gene CTLA-4, non ha mostrato, invece, alcuna variazione nella distribuzione dei genotipi A/A, A/G, G/G nei diversi gruppi stratificati per età d'insorgenza.

Conclusioni. Il genotipo HLA DR3/DR4 sembra condizionare l'età di insorgenza del diabete autoimmune risultando tanto più rappresentato quanto più precoce è l'età di insorgenza, mentre l'allele G del gene CTLA-4 risulta omogeneamente rappresentato nei diversi gruppi di età e può essere considerato un marker di diabete autoimmune a prescindere dall'età d'insorgenza della malattia.

Il processo di distruzione beta cellulare al momento della diagnosi di diabete di tipo 1 è più esteso nelle femmine che nei maschi

C.A. Mesturino, C. Suraci, N. Visalli, P. Pozzilli e il gruppo di studio IMDIAB

Campus Biomedico, Università di Roma Tor Vergata, Università di Roma La Sapienza, Università Cattolica Sacro Cuore, Ospedale S. Eugenio, Ospedale San Giovanni Addolorata, Ospedale S. Spirito, Ospedale Bambin Gesù Palidoro, Ospedale Bambin Gesù Roma

Obiettivi dello studio. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare in una popolazione di diabetici di tipo 1 alla diagnosi ed a tre mesi di trattamento insulinico intensivo la presenza di differenze nella storia naturale della malattia associate al sesso.

Materiali e metodi. Sono stati studiati 375 casi consecutivi di pazienti affetti da diabete di tipo 1 registrati nella regione Lazio negli ultimi 10 anni. L'età media della popolazione era di 15 anni±8,1 SD. Sia alla diagnosi che dopo tre mesi sono stati valutati i valori dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), del fabbisogno insulinico e del C-peptide, sia basale che dopo stimolo con 1 mg di glucagone e.v. La terapia insulinica a cui sono stati sottoposti i pazienti è in accordo con il protocollo di trattamento insulinico intensivo utilizzato internazionalmente.

Risultati. È stato riscontrato che al momento della diagnosi le femmi-

ne avevano, rispetto ai maschi, il C-peptide basale più basso (0,7±0,6 ng/mL vs 0,9±0,6, p=0,001), l'HbA_{1c} più alta (9,9±2,2% vs 9,3±2,3, p=0,023), il BMI più basso (18,2±3,6 kg/m² vs 19,6±3,8, p=0,001) ed un maggior fabbisogno insulinico (0,6±0,3 UI/kg vs 0,5±0,3, p<0,001). Dopo tre mesi di terapia le differenze tra i due gruppi persistevano solo per quanto riguarda il fabbisogno insulinico, essendo le femmine a richiedere un dosaggio insulinico maggiore per ottenere un ottimale controllo metabolico (0,4±0,2 UI/kg vs 0,3±0,2, p=0,001). Suddividendo la popolazione di diabetici a seconda delle fasce di età pre-puberi (<9 anni), puberi (9-18 anni) e post-puberi (>18 anni) è stato riscontrato che le femmine diagnosticate in età post-puberale avevano un C-peptide basale alla diagnosi fortemente ridotto rispetto ai maschi (0,7±0,5 ng/mL vs 1,1±0,6, p=0,005).

Conclusioni. Abbiamo osservato che il processo beta-cellulare nelle femmine risulta più aggressivo che nei maschi, in accordo con i dati osservati nel topo diabetico (NOD).

L'introduzione della terapia insulinica intensiva dopo tre mesi dalla diagnosi non permette più di evidenziare queste differenze, persistendo comunque ancora un maggior fabbisogno insulinico nelle femmine rispetto ai maschi.

Modulazione della sintesi di matrice extracellulare da parte di inibitori dell'angiotensin converting enzyme in colture di cellule epiteliali renali

R. Cipriani, A. Gabriele, L. Guidobaldi, F. Pantellini, M.G. Cerrito*, S. Scarpa**, U. Di Mario, S. Morano

Dipartimento di Scienze Cliniche, Endocrinologia, Clinica Medica II; *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza; **Istituto di Patologia Generale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Le cellule epiteliali glomerulari contribuiscono alla sintesi della matrice extracellulare le cui alterazioni sono coinvolte nella patogenesi della nefropatia diabetica. Studi *in vitro* hanno dimostrato che gli inibitori dell'angiotensin converting enzyme (ACEI) sono in grado di modulare la sintesi della matrice extracellulare da parte di cellule mesangiali.

Scopo del lavoro. Valutare l'effetto degli ACEI sulla produzione delle principali glicoproteine che compongono la matrice extracellulare: laminina (LM), collagene tipo IV (C-IV) e fibronectina (FN) da parte di cellule epiteliali di topo coltivate ad elevate concentrazioni di glucosio.

Materiali e metodi. Le cellule epiteliali sono state incubate per 4 giorni in terreno di coltura contenente concentrazioni fisiologiche (5 mM, NG) ed elevate (30 mM, HG) di glucosio. Successivamente è stato aggiunto Enalaprilat (ECEI), 0,3 mM, in tutte le condizioni sperimentali, per 24 ore. La concentrazione di laminina, di collagene tipo IV e di fibronectina nell'estratto cellulare e nel terreno di coltura è stata valutata con marcatura metabolica con ³⁵S-metionina ed immunoprecipitazione.

Risultati. La LM era presente prevalentemente (85%) nell'estratto cellulare e l'incubazione in HG determinava un incremento significativo (p<0,01) della frazione rilasciata. Il C-IV era completamente intracellulare e la sua produzione non era influenzata da elevate concentrazioni di glucosio. La FN era completamente rilasciata nel terreno di coltura e la sua sintesi non era modificata da elevate concentrazioni di glucosio. Dopo incubazione con ACEI, la produzione di LM era significativamente ridotta in cellule coltivate in HG (p<0,001) e quella di C-IV era completamente inibita in tutte le condizioni sperimentali. La FN rilasciata nel terreno di coltura era aumentata in maniera significativa (p<0,001) nelle cellule coltivate in HG.

Conclusioni. Questi risultati indicano che in presenza di elevate concentrazioni di glucosio la sintesi delle proteine che compongono la matrice extracellulare è modificata. Gli ACEI sembrano agire in maniera differente sulle componenti intrinseche (LM, C-IV) ed estrinseche (FN) della membrana basale glomerulare. Gli effetti degli ACEI, sulla funzione renale in corso di diabete, potrebbero in parte essere determinati da un'azione di modulazione sulla sintesi delle proteine della matrice extracellulare.

L'effetto della gravidanza sull'evoluzione della retinopatia diabetica

A. Colatrella, A. Sabbatini, A. Bernardo Ciddio, E. Borrello, S. Spagnolo*, F. Bozzoni*, F. Fallucca, A. Napoli

Dipartimento di Scienze Cliniche, *Clinica Oculistica, Università La Sapienza, Roma

L'effetto della gravidanza sulla storia naturale della retinopatia diabetica è piuttosto controverso. Nella varia casistica, è riportata una prevalenza che varia dal 16% all'85%.

Scopi. Valutare l'influenza della gravidanza sulla progressione della retinopatia.

Pazienti e metodi. Abbiamo sottoposto a fotografia del F.O. (8 campi comprendenti il polo posteriore ed i settori medio periferici superiori, nasali inferiori e temporali) 48 donne diabetiche in gravidanza (38 tipo 1, 10 tipo 2, età: 29,4±4,6 anni) e 20 donne diabetiche non in gravidanza (19 tipo 1, 1 tipo 2, età 32,2±5,4 anni). Le pazienti in gravidanza sono state studiate al primo (fra la 10^a-12^a settimana di gestazione), al terzo trimestre (fra la 32^a-35^a settimana) e 6 mesi dopo il parto; il gruppo di controllo era studiato ai tempi 0, 6 e 12 mesi. La retinopatia è stata classificata secondo i criteri ETDRS modificati secondo Airlie House (stadio 0-5). Abbiamo considerato "peggiorate" le donne con comparsa di retinopatia "de novo" o con evoluzione di almeno uno stadio anche in un solo occhio, o variazioni che richiedevano terapia laser. Le variazioni del F.O. sono state messe in relazione con i principali parametri clinico-metabolici: pressione arteriosa, controllo metabolico, durata della malattia diabetica.

Risultati. La progressione è stata osservata nel 29% delle gravide vs il 15% del gruppo di controllo (χ^2 : ns). In quest'ultimo, la progressione è stata registrata in 3 pazienti con retinopatia già manifesta al tempo 0. Fra le gravide, 1 paziente con retinopatia preesistente alla gravidanza, ha richiesto terapia fotocoagulativa a fine gestazione, 2 hanno mostrato una progressione in un solo occhio, 9 hanno registrato cambiamenti persistenti anche dopo il parto, mentre 2 pazienti che erano peggiorate in gravidanza hanno poi mostrato un miglioramento al follow-up del post-partum. La progressione della R.D. era associata a: durata del diabete (17,8±6,4 vs 11,4±8,2 anni, U-t-test: p=0,008), età di diagnosi (11,8±5,3 vs 16,3±8,5 anni, t-test: p=0,03), livelli più elevati di HbA_{1c} del 1° trimestre (7,2±1,5 vs 6,3±1,3% t-test: p=0,04). Fra le gravide in cui si era osservata la progressione, il 57% delle donne aveva sviluppato ipertensione al terzo trimestre; l'ipertensione si era manifestata solo nel 21% delle pazienti che non avevano mostrato alcuna progressione (χ^2 : p<0,05). I normali meccanismi preposti alla regolazione del flusso microvascolare, possono essere alterati nel diabete ancor più se associati ad ipertensione arteriosa.

Protocollo diagnostico podologico come prognosi di rischio delle complicanze croniche del diabete

S. De Simon*, S. Balducci, A. Federici*, G. Federici*, F. Fallucca

Cattedra di Diabetologia, Medicenter Podos*, Dip. Scienze Cliniche, CIMS, Università "La Sapienza", Roma

Scopi. Allestimento da parte del podologo di un protocollo diagnostico podologico nel paziente diabetico e confronto dello "score" ottenuto con i risultati dal medesimo paziente in un check-up medico.

Materiali e metodi. Sono stati studiati 59 pazienti diabetici (14 IDDM e 45 NIDDM) sottoposti nella stessa giornata a check-up (profilo glicemico, HbA_{1c}, creatinina, lipasi plasmatiche, GOT, GPT, microalbuminuria; pressione arteriosa, ecodoppler vasi e cuore, EMG e prove di funzione nervosa autonoma) e a studio podologico (visita, baropodometria, tests neurologici e vascolari). Lo score dello studio podologico attribuiva i seguenti punteggi: 1) Appoggio plantare (0, 0,5, 1). 2) Ispezione (0, 0,5, 1). 3) Sensibilità vibratoria (0, 0,5, 1). 4) Sensibilità tattile (0, 0,5, 1). 5) Riflesso achilleo (0, 0,5, 1). 6) Polsi (0, 0,5, 1). 7) Indice Pressorio (0, 1, 2). 8) Claudicatio/IP (0,3). In base al punteggio totale venivano definiti 4 gradi di rischio: 1) Basso rischio (0:≤2). 2) Medio Rischio (1:>2-3). 3) Alto rischio (2:>3-4). 4) Altissimo rischio (3:>4).

Risultati. Secondo lo score definito avevamo 22 pazienti del check-up con grado 0, 15 di grado 1, 12 di grado 2 e 10 di grado 3. La correlazione tra il protocollo podologico e i risultati del check-up metteva in evidenza che i pazienti con grado 3 rispetto a quelli di grado meno elevato (3 vs 1+2 vs 0) presentavano un'incidenza significativamente maggiore (χ^2 , e Cox trend "t" test) di microalbuminuria (70% vs 37% vs 23%) di ipertensione (70% vs 44,4% vs 23%), di vasculopatia periferica (100% vs 74% vs 45,4%) di neuropatia periferica (70% vs 44,4% vs 31,8%) e della pallestesia (50% vs 44,4% vs 0%).

Conclusioni. Questi risultati, oltre a richiamare la necessità della figura del podologo in un servizio di diabetologia, dimostrano l'importanza di implementare un modello di protocollo diagnostico presso gli studi di podologia al fine di svelare facilmente e a basso costo numerose complicanze croniche del diabete.

Restrizione isotipica e policlonalità degli anticorpi anti-GAD 65 e anti-IA-2 nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

D. Fava, A. Armiento, M.C. Bravi, M.R. Cassone-Faldetta, O. De Luca, O. Laurenti, RDG Leslie*, G. De Mattia

Istituto I Clinica Medica, Università di Roma "La Sapienza"; *Department of Diabetes and Metabolism, St. Bartholomews Hospital, Londra

Introduzione. Il profilo isotipico degli anticorpi antigene specifici sembra riflettere la funzione effettrice dei linfociti T coinvolti nella risposta immunitaria: gli isotipi IgG1 ed IgG3 vengono associati ad una risposta di tipo Th1, mentre IgG4 ed IgE ad una risposta di tipo Th2. Gli autoanticorpi contro antigeni beta cellulari caratterizzano il diabete mellito di tipo 1, ma compaiono anche in una quota di soggetti classificati come diabetici di tipo 2.

Obiettivo. Determinare la restrizione isotipica e la clonalità degli autoanticorpi contro l'isoforma di 65 Kd della glutammico decarbossilasi (anti-GAD 65) e contro la tirosin-fosfatasi IA-2 (anti-IA-2) in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

Materiali e metodi. Sono stati studiati diabetici di tipo 1 neo-diagnosticati (n=52), diabetici di tipo 2 (n=199) e controlli (n=200). In tutti i soggetti è stata effettuata la ricerca degli anti-GAD ed IA-2 e dei loro isotipi anticorpali IgG1 ed IgE, identificati come isotipi dominanti in un sottogruppo di pazienti che era stato precedentemente valutato per IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM ed IgE. È stata quindi determinata la clo-

nalità degli isotipi individuati mediante la tipizzazione delle catene leggere κ e λ . Lo studio degli anticorpi è stato effettuato con metodiche di radio-immunoprecipitazione sia per gli anti-GAD ed anti-IA-2 che per gli isotipi e catene κ/λ .

Risultati. Gli anti-GAD 65 sono stati riscontrati nel 56% dei diabetici di tipo 1 e nel 5% dei diabetici di tipo 2, mentre gli anti-IA-2 rispettivamente nel 44% e nel 3%. Uno o entrambi gli autoanticorpi erano presenti nel 71% dei pazienti di tipo 1 rispetto al 5% dei tipo 2 ($p < 0,0001$). Nel diabete di tipo 1 sia gli anti-GAD che gli anti-IA-2 erano prevalentemente IgG1 ristretti (IgG1 vs IgE: $p > 0,0001$), nel diabete di tipo 2 è stato rilevato solo l'isotipo IgG1; in entrambi i tipi di diabete gli isotipi identificati erano prevalentemente policlonali.

Conclusioni. Queste osservazioni suggeriscono che la patogenesi degli autoanticorpi è simile nei due tipi di diabete ed è probabilmente legata ad un'attivazione policlonale ed antigene guidata dei linfociti B nell'ambito di una risposta immunitaria di tipo Th1.

Studio della funzionalità oculare nel diabete tipo 1

G. Multari, M. Cervoni, N. Sulli, F. Costantino, T. Perinelli, A. Migliaccio, B. Shashaj, M. Guizzi*, D. Trivisonno*, E. Rispoli*

Servizio Diabetologia Pediatrica e *SS Elettrofisiologia e Motilità Oculare, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Introduzione. Studi istologici sulle retine di pazienti diabetici e sperimentali sugli animali indicano che la lesione iniziale della retinopatia è rappresentata dalla perdita dei periciti dei capillari intramurali con conseguente formazione di microaneurismi e chiusura dei vasi (Frederik et al. 1999). Alterazioni funzionali in assenza di retinopatia clinicamente manifesta sono stati dimostrati da vari Autori. Tali alterazioni erano significativamente correlate con il cattivo controllo glicometabolico. **Scopo del lavoro.** Individuare attraverso lo studio elettrofunkzionale della retina l'alterazione funzionale iniziale e l'eventuale valore predittivo di retinopatia in fase iniziale.

Materiali e metodi. 60 pazienti di cui 35 maschi e 25 femmine (età media all'esordio $12,7 \pm 5,4$) con durata di diabete > 4 anni, in assenza di complicanze diabetiche e con normale funzionalità oculare sono stati sottoposti ogni 12 mesi e per un follow-up di 6 anni ad: 1) esami elettrofunkzionali: Soglia di Risposta Scotopica (STR), Potenziali Evocati Visivi (PEV), ElettroRetinoGramma standard (ERG); 2) esami del Fundus Oculi (FO) mediante biomicroscopia del polo posteriore, oftalmoscopia indiretta della periferia retinica, FluorAngioGrafia; 3) parametri glicometabolici ogni 3 mesi: (HbA_{1c} , profili glicemici).

Risultati. Durante il periodo del follow-up compreso tra il 5° e il 10° anno di diabete, dei 49 pazienti con persistente $HbA_{1c} > 8\%$, 16 (32,6%) hanno presentato retinopatia in fase iniziale (solo microaneurismi o emorragie retiniche o essudati molli), 6 (12,2%) stadi successivi della retinopatia non proliferante; 4 (8,1%) retinopatia proliferante. Il test funzionale più significativamente alterato è stato l'STR seguito da l'ERG e dai PEV; l'STR alterato in tutti i pazienti con emoglobina glicosilata $> 8\%$ precedeva la retinopatia di 18 mesi mentre l'ERG di 12 mesi.

Discussione. L'STR esplora la funzionalità delle cellule amacrine che occupano una posizione intermedia tra l'innervazione e l'irrorazione sanguigna degli strati interni della retina. Una riduzione del numero e/o delle funzioni di tali cellule indotta dalla iperglicemia persistente potrebbe essere la causa di alterazione del circolo retinico e successivamente della trasmissione del segnale visivo alla corteccia cerebrale.

Conclusioni. L'esecuzione del test STR potrebbe essere utilizzata come marcatore diagnostico precoce e come monitoraggio dell'evoluzione della retinopatia diabetica.

Ridotta risposta eritropoietinica all'anemia in pazienti con IDDM

D. Pitocco, P. Cotroneo, B.M. Ricerca*, A. Manto, L. Todaro, S. Caputo, P. Damiani*, V. Ruotolo, S. Storti*, M.G. De Vita, G. Ghirlanda

Istituto Medicina Interna e *Istituto di Semeiotica Medica, Università Cattolica S. Cuore, Roma

Un'adeguata risposta dell'eritropoietina all'anemia è stata dimostrata in diverse condizioni patologiche: l'AIDS, l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie intestinali, le neoplasie e l'insufficienza renale. Studi recenti hanno descritto la presenza di anemia con inadeguata risposta dell'eritropoietina in pazienti con neuropatia autonoma primaria ed in pazienti con neuropatia autonoma diabetica senza danno renale. Noi abbiamo voluto studiare la risposta dell'eritropoietina in pazienti con diabete mellito tipo 1 e con anemia normocromica e normocitica per chiarire il ruolo dell'ormone nella patogenesi di quest'ultima.

Sono stati studiati 206 pazienti con diabete tipo 1 afferenti al Servizio di Diabetologia del Policlinico A. Gemelli. Tredici pazienti, 4 uomini e 9 donne, con età media 42 ± 10 aa e durata di malattia di 11 ± 3 aa, avevano un'anemia normocitica con valori di Hb < 11 g/dL e Ht $< 35\%$. In tutti i pazienti abbiamo effettuato i seguenti esami ematochimici: emocromo completo, s-EPO, escrezione urinaria di albumina (AER), sideremia e ferritina, GFR, vit B12 e folati. Tutti i 13 pazienti presentavano anemia normocromica e normocitica con valori medi di Hb di $9,6 \pm 0,9$, con normali valori di vit B12 e folati. 10 pazienti su 13 (77%) avevano bassi livelli di s-EPO se comparati alla curva di correlazione Hb/logEPO (limite di confidenza 95%) ottenuta in 50 soggetti di controllo, portatori di anemia sideropenica. Tutti i pazienti erano affetti da neuropatia autonoma e presentavano ipotensione ortostatica. 4 presentavano valori di AER > 200 μ g/min, 5 presentavano il GFR < 75 mL/min/m² ma con valori di creatinina $< 1,6$ mg/dL, 6 avevano una retinopatia proliferante e 4 una retinopatia background. Sono stati trattati con eritropoietina (50-60 UI/kg EPO ricombinante) tutti i pazienti anemici con valori di Hb < 10 g/dL e che non presentavano complicanze severe a livello cardiocircolatorio. La maggior parte dei pazienti anemici hanno pertanto una risposta inadeguata dell'EPO all'anemia, e tutti erano affetti da neuropatia autonoma. La neuropatia autonoma, sembrerebbe coinvolta nella patogenesi del deficit della produzione di EPO endogena; infatti, la produzione di EPO a livello renale è stimolata dal sistema nervoso simpatico attraverso recettori-adrenergici.

Nei pazienti con diabete tipo 1 può essere presente un'anemia da ridotta secrezione di eritropoietina, questa condizione si verifica in presenza di neuropatia autonoma e con danno renale minimo.

È consigliabile il trattamento con eritropoietina ricombinante in pazienti diabetici con anemia da ridotta EPO per un miglioramento dell'anemia.

Ridotta variazione ciclica del backscatter in pazienti con diabete mellito insulino-dipendente e normale funzione contrattile del ventricolo sn: un marker precoce di danno miocardico?

M. Renzi, C. Coletta, F. Chiamonte*, A. Sestili, N. Aspromonte, E. Amici, P. Romano, A. Malarbi*, V. Ceci

Divisione di Cardiologia, Laboratorio di Ecocardiografia; *Servizio di Diabetologia, Ospedale S. Spirito, ASL RME, Roma

Lo studio della variazione ciclica del backscatter (VCB) in densitometria acustica, fondato sulla variazione delle proprietà del miocardio durante la contrazione, è un marker sensibile di funzione regionale in parte indipendente dai comuni indici di contrattilità. Scopo dello studio è stato indagare con VCB la presenza di un danno miocardico subclinico in pazienti (pz) con diabete mellito insulino-dipendente (DID) e normale funzione contrattile.

Metodi. Sono stati studiati 19 pz consecutivi asintomatici (Gruppo 1, età media: 38, F=10) con DID in terapia da oltre 5 anni (media: 15±7), esenti da ipertrofia parietale, alterazioni segmentarie della contrattilità e con normale frazione di eiezione (FE) del VSn. Sono stati inoltre considerati 12 soggetti sani (Gruppo 2, età media: 41, F=7), sottoposti ad esame ecocardiografico con studio della VCB, esenti da ipertrofia parietale e da alterazioni della contrattilità. In ogni pz immagini 2D di alta qualità in backscatter integrato nelle proiezioni parasternale asse lungo (Lax) e asse corto (Sax) erano archiviate su disco ottico. La VCB era analizzata separatamente e in cieco dallo stesso operatore in regioni di interesse (31x31 o 41x41 pixel) all'interno del setto interventricolare (SIV) e della parete posteriore (PP). La VCB, espressa come differenza in Db fra intensità massima e minima (PPI) nello stesso ciclo cardiaco, e l'intervallo onda R - picco negativo del VCB (msec) indicizzato per l'intervallo Q-T (R-Picco/QT) erano calcolati e confrontati fra i due gruppi.

Risultati. Età media e FE (56,1±4,1 vs 56,7±3,2%; p=ns) erano confrontabili nei due gruppi: *:p=0,02; **:p=0,002; §:p=0,012; #:p<0,0001

PPI (Db)	SIV Lax	PP Lax	SIV Sax	PP Sax
Gruppo 1	1,7±4,1**	5,0±2,3#	0,9±4,1§	4,6±3,3#
Gruppo 2	6,2±1,9	8,4±1,4	4,2±0,9	9,4±1,9
R-Picco/QT				
Gruppo 1	1,16±0,3*	1,01±0,2	1,00±0,3	1,03±0,2
Gruppo 2	0,91±0,2	0,98±0,2	0,90±0,3	0,90±0,1

Conclusioni. In pz asintomatici con DID, una ridotta VCB a carico del SIV e della PP è rilevabile nonostante normali indici di funzione contrattile, rappresentando un possibile marker precoce di danno miocardico.

Cause di mancata aderenza alla terapia educativa in una popolazione di diabetici tipo 2

R. Rinaldi, L. Petrucci, R. Guglielmi, S. Silvagni, E. Palma, A. Pagano, E. Papini

Dipartimento Malattie Endocrino-Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma

Introduzione. La dichiarazione di S. Vincent ha posto in evidenza l'importanza dei programmi di insegnamento e addestramento per i pazienti diabetici, i loro familiari ed il personale sanitario ma l'implementazione di tale proposito risulta al momento incompleta.

Le cause di ciò devono essere ricercate nella formazione ancora inadeguate di educatori e nella scarsità di risorse disponibili. Tuttavia anche la compliance e l'accettazione dei pazienti, non risultano sempre soddisfacenti. Scopo del presente studio è stato valutare le cause di insufficiente aderenza dei diabetici al programma educativo.

Materiali e metodi. 150 pazienti affetti da diabete tipo 2, giunti consecutivamente al nostro Servizio Diabetologico, nel periodo settembre 1996 - settembre 1998 (età media: 58±11 anni, M 63 e F 87, 36 neo-diagnosi (24%), BMI 31±5,4, HbA_{1c} 7,6±1,5).

A tutti i pazienti, al termine dell'inquadramento iniziale, è stata spiegata l'opportunità di eseguire l'educazione diabetologica in forma di sedute singole. Nella successiva visita è stato condotto un rinforzo della motivazione ed è stata chiesta la disponibilità a partecipare al corso articolato in quattro lezioni interattive settimanali.

Risultati. 37/150 pazienti (24,6%) hanno rifiutato l'educazione, mentre 114 (76%) hanno accettato. Motivi del rifiuto sono stati: difficoltà di accesso (40%), conoscenza del problema ritenuta già adeguata (15%), impegni familiari (35%), assenza di motivazione (10% dei casi). Fra i 114 pazienti che hanno accettato, si sono avuti 42 drop-out (36%). L'esame dei principali fattori socioeconomici e clinici ha fornito i seguenti risultati:

	Drop-out	Adesione	
Età (anni)	58±12	58±10	ns
BMI	30,7±6	31,4±5,1	ns
HbA _{1c}	8,2±1,7	7,2±1	p=0,007
Disturbi del comportamento	61,9%	19,4%	p=0,037
Scolarità media/superiore	42,8%	63,8%	ns
Difficoltà di accesso	33,3%	18,9%	ns

Conclusioni. Le difficoltà nell'implementazione dell'educazione diabetologica sono legate non soltanto all'inadeguatezza delle risorse, ma anche ai fattori socio-economici dei pazienti. Gli elementi più sfavorevoli sono costituiti da variabili scarsamente modificabili quali lo scarso livello culturale, la dipendenza dalla famiglia, il rapporto irrisolto con la malattia e l'alimentazione. Il grado di scompenso metabolico si correla sfavorevolmente con l'adesione, mentre il sovrappeso iniziale non appare rilevante.

Emergenze e urgenze ipertensive nel diabete tipo 2: dati sull'incidenza e sulle caratteristiche cliniche

M. Silvestri, A. Bozza, R. Pastorelli

U.O. Medicina, P.O. Colferro (Roma), A. USL RM G

Introduzione. Benché le emergenze (EI) e le urgenze ipertensive (UI) non rappresentino nella pratica clinica un evento raro, la letteratura riporta pochi dati sulla loro frequenza e sulle loro caratteristiche cliniche. Assai più scarsi sono i dati sulle EI e UI nei diabetici. Scopo del presente studio è stata la valutazione dell'incidenza e delle caratteristiche cliniche delle EI e UI in soggetti con diabete tipo 2 giunti all'osservazione, in un periodo di tempo ritenuto sufficiente per fornire dati preliminari, di una Unità Operativa ospedaliera di riferimento per una popolazione di circa 80.000 abitanti.

Materiali e metodi. In un periodo di 18 mesi sono giunti all'osservazione 196 pazienti che presentavano una EI (n. 77) o una UI (n. 119) definite secondo il JNC VI. Essi sono stati divisi in: *gruppo A* se presen-

tavano storia clinica di diabete 2 e ipertensione arteriosa (n. 108 pari al 55%, EI: 44, UI: 64, età media $64 \pm 9,2$), gruppo B se presentavano storia clinica di sola ipertensione (n. 88 pari al 45%, EI: 33, UI: 55, età media $71 \pm 8,3$). Nell'ambito delle EI è stato effettuato un confronto fra l'andamento della pressione arteriosa in 30 pazienti del gruppo A e in 26 pazienti del gruppo B trattati con nifedipina 10 mg sublinguale registrando anche la mortalità nelle 48 ore successive.

EI	A	B	UI	A	B
encefalopatia ipert.	6	5	ischemie cerebrali	37	30
em. cerebrale	6	4			
dissezione aorta	5	3	iper. perioperatoria	2	4
epistassi arteriosa	2	2			
angor-IMA	8	5	ipert. grado 2 o 3		
insuff. ventr. sin	17	14	in soggetti a rischio	25	21

min	A	B	p
0	$201 \pm 21,3 / 118 \pm 11,1$	$202 \pm 9,8 / 115 \pm 6,2$	ns/ns
10	$183 \pm 20,5 / 109 \pm 10,1$	$189 \pm 11,6 / 105 \pm 8,4$	ns/ns
20	$166 \pm 21,5 / 99 \pm 12,2$	$179 \pm 13,7 / 98 \pm 11,9$	<0,05/ns
60	$160 \pm 22,2 / 93 \pm 13,8$	$161 \pm 14,4 / 94 \pm 7,2$	ns/ns
exitus	5	1	

Conclusioni. Questi dati preliminari, da confermare in un campione più numeroso, sembrano indicare che nel comprensorio in esame le EI e le UI presentino un'incidenza di 1,6/1000/anno per il 55% sostenuta da diabetici tipo 2. Esse, pertanto, come altre emergenze cardiovascolari sembrano più frequenti nel diabetico nel quale insorgerebbero ad una età minore, associate ad una maggiore mortalità. Dai dati acquisiti la nifedipina sublinguale non appare consigliabile come trattamento routinario nelle EI nei diabetici e viene considerato l'impiego di farmaci diversi a seconda delle caratteristiche fisiopatologiche dei vari tipi di EI.