

GDM

Attività Diabetologica
e Metabolica in Italia

25, 89-99, 2005

RIUNIONE ANNUALE CONGIUNTA DELLA SEZIONE EMILIA ROMAGNA DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

RIMINI, 4-5 MARZO 2005

Comitato Scientifico: F. Cannatà, M. Parenti

Riassunti

La capacità antiossidante totale della dieta è inversamente correlata ai livelli plasmatici di leucociti e di proteina C reattiva in soggetti adulti non diabetici

N. Anelli, S. Valtuena, F. Brighenti*, N. Pellegrini*, D. Ardigò, D. Del Rio*, S. Salvatore*, P.M. Piatti**, M. Serafini***, I. Zavaroni

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche; *Dipartimento di Salute Pubblica, Università degli Studi di Parma; **Unità di Riabilitazione Cardiovascolare e Metabolica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ***Laboratorio di Ricerca in Antiossidanti, Istituto di Ricerca sugli Alimenti e la Nutrizione, Roma

Background. L'infiammazione, l'insulino-resistenza e lo stress ossidativo sono coinvolti nella patogenesi della malattia cardiovascolare (CVD). I radicali liberi e la proteina C reattiva (PCR) potenziano l'espressione di molecole di adesione che facilitano l'adesione dei monociti e cellule T alla parete arteriosa nelle prime fasi del processo aterogenico. Recentemente è stato osservato un rapporto inverso fra livelli plasmatici di alcune vitamine con potere antiossidante (vitamina C, alfa-tocofenolo, carotenoidi) e marker d'infiammazione in pazienti con infarto o ictus progressi, però la somministrazione di queste vitamine *in vivo* non sempre comporta un effetto sui marker d'infiammazione.

Obiettivi. Studiare la relazione fra capacità antiossidante totale della dieta (TAC), livelli di antiossidanti circolanti e marker di infiammazione con note proprietà pro-aterogeniche (leucociti, PCR e *soluble intercellular adhesion molecule-1* [sICAM-1]) in una popolazione adulta non diabetica.

Soggetti. 243 uomini (n = 138) e donne (n = 105) adulti (rango di età = 35-88 anni) selezionati da un gruppo di lavoratori ed ex-lavoratori dell'azienda Barilla con i seguenti criteri di esclusione: diabete mellito, eventi cardiovascolari recenti, neoplasie, insufficienza d'organo e terapia con statine.

Misurazioni. Peso, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa; glucosio e insulina a 0, 60 e 120 minuti durante un'OGTT; PCR ad alta sensibilità, leucociti totali, sICAM, carotenoidi, vitamine E e C; variabili di consumo alimentare (TAC totale della dieta e intake per gruppi di alimenti) ottenute con un diario alimentare di 3 giorni.

Risultati. Il campione è stato diviso in quartili in base ai livelli di PCR e il confronto è stato fatto tra i soggetti nei primi 3 quartili (range: 0,0-4,1 mg/L) e i soggetti nel quarto quartile (range: 4,2-27,8 mg/L). I soggetti con PCR elevata mostravano una maggior prevalenza d'ipertensione, un indice di massa corporea (IMC) e circonferenza vita superiori e valori di HDL-colesterolo, di β -carotene e di insulino-sensibilità inferiori rispetto ai soggetti con bassa PCR. La sola variabile alimentare diversa fra i due gruppi era la TAC della dieta ($5,3 \pm 3,0$ vs $4,9 \pm 2,7$ mmol Trolox/day; $p = 0,026$). In un modello multivariato (General Linear Model) aggiustato per IMC, circonferenza vita, colesterolo HDL, ipertensione, β -carotene plasmatico, intake di alcol, fibra, vitamina C, vitamina E e β -carotene, si osserva una relazione significativa e inversa fra livelli plasmatici di PCR e di leucociti e i quartili di TAC aggiustati per l'intake di energia ($p = 0,004$ e $p = 0,035$, rispettivamente). Questa associazione è altamente significativa in soggetti ipertesi ($p = 0,013$ vs $p = 0,109$ per soggetti normotesi). Per quanto riguarda l'origine degli antiossidanti della dieta, le bevande alcoliche (approx. 75% vino rosso) spiegavano la maggior parte della variabilità nell'intake di TAC, seguite dalla frutta e dei succhi di frutta, il caffè, i cereali e la verdura. La variabilità interindividuale nel consumo di TAC era determinata sia dalla qualità (41,5%) sia dalla quantità (58,5) di bevande alcoliche, frutta, verdura e cereali consumati con la dieta.

Conclusione. La capacità antiossidante totale della dieta è inversamente correlata con il livelli plasmatici di linfociti e di PRC. Questo potrebbe essere uno dei meccanismi per i quali il consumo di frutta, verdura, vino rosso e cereali integrali potrebbe proteggere contro le malattie cardiovascolari. L'effetto sembra essere particolarmente evidente in soggetti ipertesi.

Amplificazione della compliance del paziente con sindrome metabolica con e senza disturbo del comportamento alimentare attraverso un sistema pluridisciplinare

A.C. Babini, M.P. Cesari, C. Livi*, C. Trojani, P. Mazzuca, A. Balestrieri, M. Parenti

UO di Medicina 2, Servizio Aggregato di Diabetologia, Ospedale Infermi di Rimini

Nella provincia di Rimini il 53% dei soggetti normoglicemici ha un BMI ≥ 25 , la percentuale aumenta a 69% in coloro con alterata glicemia a digiuno e la percentuale arriva a 87% nei dia-

betici non noti e noti. La prevalenza di soggetti con BMI > 25 è significativamente maggiore nei diabetici rispetto ai normoglicemici ($p < 0,0001$). Solo il 10% dei soggetti diabetici arruolati nell'ambito dello studio LEVA a Rimini aveva perso peso con dieta convenzionale nei primi 6 mesi di trattamento.

Obiettivi dello studio. Individuazione del soggetto con sindrome metabolica e disturbo del comportamento alimentare. Educazione del pz. Induzione della perdita di peso e soprattutto della prevenzione del relapse.

Metodologia. reclutamento di 12 pz (5 M, 7 F) con BMI > 35 kg/m² portatori di sindrome metabolica con età superiore a 18 anni afferenti al Servizio di Diabetologia con pregressi diversi tentativi di perdita di peso. Tutti i soggetti hanno seguito un iter diagnostico-nutrizionale-antropometrico-laboratoristico per la valutazione dello stato metabolico. Inoltre, sono stati sottoposti a colloqui individuali con lo psicologo e alla compilazione di test (EDI 600, EAT, BES) che hanno individuato 1 soggetto con binge eating, 1 con attitudine bulimica, 2 borderline. Nella fase successiva i pz hanno formato un gruppo con riunioni a scadenza mensile con lo scopo di amplificare la compliance, di condivisione di esperienze di approfondire l'educazione nutrizionale, contemporaneamente sono continuati anche gli incontri individuali. Indicatori individuati per la valutazione dei risultati sono l'aderenza al follow-up dei soggetti obesi: cioè % dei pz in trattamento con riduzione del grado di obesità e dei pz che non hanno perso peso, ma che sono rimasti nel sistema di controllo.

Risultati a 1 anno. Tutti i soggetti sono rimasti ancorati al sistema di controllo. L'80% ha tenuto il diario alimentare e il 60% lo sta ancora compilando. Il 40% svolge una moderata e regolare attività fisica, il 20% la svolge quotidianamente. Il 50% si è presentato a tutte le visite e il 40% a tutte le riunioni di gruppo, giustificando l'eventuale assenza. Non abbiamo assistito a nessun ulteriore incremento di peso rispetto al basale, inoltre il 40% ha perso oltre il 6% del peso iniziale.

Diabete e tiroide

A.C. Babini

UO di Medicina 2, Servizio Aggregato di Diabetologia, Ospedale Infermi di Rimini

Nelle ultime decadi un numero sempre maggiore di persone nel mondo sono affette da patologie autoimmuni, le forme più comuni sono rappresentate da patologie autoimmuni organo-specifiche quali il diabete di tipo 1 e LADA e la patologia autoimmune tiroidea.

In realtà sia il diabete di tipo 1 e LADA sia la patologia autoimmune tiroidea riconoscono una eziopatogenesi multifattoriale perché manifestano una suscettibilità di tipo genetico e perché il loro sviluppo è influenzato da fattori ambientali.

Il diabete di tipo 1 e la patologia autoimmune tiroidea possono essere entrambi presenti nel quadro di sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 2 (PAS2). La PAS2 è una rara patologia multighiandolare in cui sono associate la patologia autoimmune tiroidea nel 65%, il diabete di tipo 1 nel 60% dei casi, l'insufficienza corticosteroidica primitiva nel 18,5% dei casi e l'insufficienza gonadica primitiva nel 6% dei casi; possono poi essere coinvolte anche patologie autoimmuni non endocrine. La prima manifestazione è di solito il diabete di tipo 1 seguita dalla patologia autoimmune tiroidea. Nel Registro Belga del diabete di tipo

1 il 22% dei diabetici di tipo 1 ha anticorpi anti-tireoperossidasi con presenza di ipotiroidismo clinico nel 5% dei casi, il dato è confermato in uno studio dell'Università di Napoli.

Nei pazienti portatori di PAS2 sono presenti anche anticorpi anti-GAD, quindi anche pz con diabete LADA possono esserne affetti. Poiché l'UKPDS ci ha mostrato che nel gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 con età inferiore a 50 anni la frequenza di diabete LADA è significativa, non siamo autorizzati a pensare che il diabete di tipo 2 sia escluso da una possibile associazione con patologia autoimmune tiroidea o corticosteroidica.

Occorre poi ricordare l'influenza dell'ipotiroidismo e dell'ipertiroidismo sul controllo metabolico del diabete e sulle complicanze. Al momento è controverso in letteratura l'effetto dell'ipertiroidismo sulla sensibilità insulinica e su un possibile ruolo del controllo glicemico, esistono comunque segnalazioni che mostrano un peggiore controllo metabolico. Mentre l'ipotiroidismo per il suo effetto sul metabolismo lipidico potrebbe peggiorare la macroangiopatia diabetica. Anche in assenza di funzione tiroidea alterata l'autoimmunità tiroidea sembra comunque peggiorare il controllo glicemico di per sé. Diversi autori sottolineano quindi l'importanza di una valutazione della funzionalità tiroidea e degli autoanticorpi antitireoperossidasi nel diabete di tipo 1 all'esordio e ogni 3-5 anni.

Il trapianto di isole pancreatiche

F. Bertuzzi

Dipartimento Medicina, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Il trapianto di sole isole è una procedura molto attraente per la semplicità di intervento (infusione di preparato cellulare in corso di angiografia portale con sola anestesia locale), per la conseguente minore incidenza di complicanze chirurgiche e infine per la sua possibile ripetibilità nello stesso soggetto. I risultati clinici a lungo caratterizzati da una bassa percentuale di successo, espresso sia in termini di insulino-indipendenza, sia in termini di ripristino di un minimo di secrezione di C-peptide, negli ultimi anni, grazie a una nuova terapia immunosoppressiva, sono drasticamente migliorati. Attualmente le percentuali di successo, ovvero di pazienti trapiantati che raggiungono l'insulino-indipendenza, sono prossime al 90%. La nuova terapia immunosoppressiva, che evita l'uso di steroidi e ciclosporina (due farmaci ritenuti diabetogeni) e che si basa sulla associazione di tacrolimus (FK506) e sirolimus (rapamicina) a basse dosi, insieme con un iniziale trattamento di due mesi con anticorpi anti-recettore dell'interleuchina 2, è risultata in grado di prevenire sia il rigetto, sia la riattivazione della risposta autoimmune. Candidati possibili sono quei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 caratterizzati da accentuata instabilità metabolica, con frequenti episodi di ipoglicemia alternata a chetoacidosi, oppure con complicanze diabetiche rapidamente progressive nonostante un controllo metabolico al meglio delle terapie convenzionali.

I limiti di questa procedura sono tuttavia rappresentati dalla necessità di mantenere indefinitamente una terapia immunosoppressiva gravata da una serie di effetti collaterali nel breve e nel lungo termine. Inoltre, la durata nel tempo della insulino-indipendenza nei riceventi è limitata: solo un terzo di essi mantiene la insulino-indipendenza tre anni dopo il trapianto. Tra le

cause della breve funzione delle isole *in vivo* ricordiamo la riaccensione dei processi autoimmuni, il rigetto cronico e il progressivo esaurimento funzionale delle isole. Un'importante linea di ricerca è pertanto quella di individuare nuove strategie immunologiche che da una parte riescano a controllare anche a lungo l'autoimmunità e il rigetto, dall'altra limitino sempre più gli effetti collaterali nei riceventi.

La malattia renale nel diabetico: si può fermare la progressione?

L. Cagnoli

UO di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Infermi", Rimini

Il 30% dei pazienti (pz) con diabete mellito tipo 1 sviluppa una nefropatia diabetica dopo 20 anni di diabete e la prevalenza di nefropatia diabetica nei pz con diabete mellito tipo 2 è del 25-40% dopo 25 anni di malattia.

La storia naturale dei pz con diabete mellito e sola microalbuminuria patologica (nefropatia incipiente) è quella di una progressione verso la nefropatia diabetica conclamata: ciò avviene sia in corso di diabete mellito tipo 1, dove la progressione interessa circa il 10-20% dei pz ogni anno, sia in corso di diabete mellito tipo 2. La nefropatia diabetica conclamata poi, evolve verso la insufficienza renale cronica terminale: questa patologia rappresenta la principale causa di ingresso in dialisi negli USA (il 42% dei pz incidenti in dialisi) e la seconda causa di ingresso in dialisi in Emilia Romagna. Una retinopatia diabetica è presente nel 90% dei pz con nefropatia diabetica da diabete tipo 1 e nel 40-50% dei pz con nefropatia diabetica da diabete tipo 2. La nefropatia diabetica si sviluppa in pazienti con predisposizione genetica (di natura multigenica) in conseguenza di alterazioni indotte dall'iperglicemia sulle strutture glomerulari sia con meccanismi diretti sia attraverso modificazioni emodinamiche. Un trattamento aggressivo della iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa e l'uso di farmaci in grado di ridurre la proteinuria (in particolare ACE-inibitori e sartanici) oltre che l'abolizione del fumo si sono dimostrati efficaci nel modificare la storia naturale della nefropatia diabetica e l'insorgenza e l'aggravamento di patologie comorbili. Sono in corso studi volti a chiarire l'efficacia di farmaci che inibiscono la formazione di AGEs nel rallentare la progressione della nefropatia conclamata in pazienti con diabete mellito tipo 1.

Effetto dello sport agonistico sulle complicanze micro- e macrovascolari nel diabete di tipo 1: follow-up di 4 anni

F. Calzoni, D. Manservigi, P.L. Pareschi, S. D'Angelo*, A. Vanini**

Servizio di Diabetologia e Malattie del Ricambio, *Clinica Oculistica, **Servizio di Diagnostica Vascolare Non Invasiva, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Arcispedale S. Anna, Ferrara

Abbiamo valutato l'effetto dello sport agonistico sulle complicanze micro-macrovascolari confrontando, nell'arco di 4 anni, due gruppi di soggetti affetti da diabete di tipo 1 (D.), il primo composto da sportivi agonisti in regolare attività, il secondo da soggetti da sempre praticanti esercizio fisico moderato.

Soggetti e metodi. Gruppo 1: 9 D. maschi, tesserati e in rego-

lare attività presso società sportive dilettantistiche di buon livello (5 calciatori, 2 pallavolisti, 2 ciclisti e un pluricampione regionale di bocce), di età media 27,71 + 5,15 anni, durata diabete 14,71 + 8,9 anni e con dispendio energetico settimanale di 185,36 + 193 MET pari a 15.144 + 17.294 kcal. Gruppo 2: 10 D. maschi, età media 30,8 + 4,21 anni, durata diabete 17,1 + 6,96 anni, praticanti regolare esercizio fisico moderato con dispendio energetico settimanale calcolato in 71,38 + 30,45 MET pari a 4774,2 + 2262 kcal. All'inizio dell'osservazione, anno 2000 (t0) e ogni 12 mesi per 4 anni, ultimo rilievo nel 2004 (t4), sono stati determinati BMI, HbA_{1c}, assetto lipidico, fibrinogeno, microalbuminuria (mg/min), fabbisogno insulinico (UI/kg), esaminato il fondo oculare con fotografia a luce verde ed eseguito un ecodoppler TSA misurando, da parte dello stesso operatore, l'ispessimento medio-intimale (IMI) delle arterie carotidi comuni, usando un ultrasonografo B-mode ad alta risoluzione Cinear Probe 7,5 Mhz, ATL, HDI 3000. Il dispendio energetico è stato calcolato con questionario di Paffenberger e Standfort modificato.

Risultati. Confronto fra gruppo 1 e 2 a t0: i valori di HbA_{1c}, di colesterolo, di fibrinogeno sono risultati più elevati nel gruppo 2, i valori di HDL erano più elevati negli agonisti, senza tuttavia raggiungere significatività statistica. Il BMI era maggiore negli agonisti (24,57 + 3,09 vs 22,57 + 2,75) ($p < 0,05$), così il fabbisogno insulinico (0,67 + 0,14 vs 0,64 + 0,13) (p ns). La retinopatia era presente nel 42,85% dei D. del gruppo 1 (tutte forme non proliferanti, non lasertrattate) vs il 60% del gruppo 2 (tutte non proliferanti, 2 lasertrattate). La microalbuminuria era di 5,39 + 3,42 mg/min nel gruppo 1 vs 6,45 + 2,16 mg/min del gruppo 2 (p ns). L'IMI era di 0,64 + 0,1 mm nel gruppo 1 vs 0,67 + 0,07 del gruppo 2 (ns). Confronto fra gruppo 1 e 2 a t4: i valori di HbA_{1c} (8 + 0,8 vs 8,18 + 0,85), di HDL (54,4 + 6,6 vs 52,8 + 11,6) e il fabbisogno insulinico (0,70 + 0,16 vs 0,68 + 0,15) non differivano in modo significativo. Il colesterolo era più elevato nei non agonisti (191,4 + 32,6 vs 176,7 + 36,8) così come il fibrinogeno (252,6 + 41,9 vs 231 + 48,9), senza significatività statistica. Il BMI non differiva nei due gruppi (24,12 + 3,14 del gruppo 1 vs 24,8 + 2,97 del gruppo 2), tuttavia il confronto con i valori al t0 mostrava un significativo incremento ponderale nel gruppo non agonistico ($p < 0,05$). La microalbuminuria era maggiore negli agonisti, senza significatività statistica (14,97 + 14,5 vs 6,64 + 4,28). L'IMI era significativamente maggiore nel gruppo 2 (0,84 + 0,12 vs 0,74 + 0,11) ($p < 0,02$), e il confronto con t0 evidenziava un significativo incremento in ambedue i gruppi, comunque superiore nei non agonisti ($p < 0,002$ vs $p < 0,01$). La retinopatia era presente nel 70% dei non agonisti (5 lasertrattati) vs il 42,8% degli agonisti (nessun lasertrattato).

Conclusioni. Lo sport agonistico nel diabetico di tipo 1, senza incidere in modo significativo sul grado di compenso metabolico, sembra influire positivamente sul controllo del peso corporeo e sull'evoluzione della macroangiopatia e della retinopatia.

Un caso di amiloidosi renale in paziente con diabete di tipo 2

A. Ciavarella, A. Mustacchio, S. Giangiulio, G. Santacroce, G. Laffi, M. Grimaldi

Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

Nel diabete di tipo 2, non sempre le nefropatie sono di natura

diabetica. Riportiamo un caso di amiloidosi renale diagnosticata mediante biopsia renale.

Donna di 58 anni, familiarità per diabete e ipertensione, fumatrice, obesa. A 30 anni viene diagnosticata artrite reumatoide, a 38 ipertensione arteriosa e a 40 diabete tipo 2 trattato con dieta + metformina. A 50 anni viene evidenziata microalbuminuria (150 mg/die) con creatinina e filtrato glomerulare normale, a 57 proteinuria > 1,5 g/die. A 58 anni ci viene inviata per marcati edemi agli arti inferiori.

Indagini: creatinina 1,3 mg/dl, filtrato glomerulare 55 ml/min, colesterolo 688 mg/dl, trigliceridi 1740 mg/dl, HDL 60 mg/dl, HbA_{1c} 9,6%, protidemia totale 4,9 g/dl, albuminemia 0,9 g/dl, fibrinogeno 1200 mg/dl, reumatest positivo, proteina C-reattiva 2,7 mg/dl, proteinuria 14 g/die, emoglobinuria positiva. Ecografia renale e fondo oculare negativi.

Si tratta di nefropatia diabetica o di nefropatia su base vascolare, glomerulonefritica o di altro tipo, in diabetica? L'assenza di retinopatia, il rapido incremento della proteinuria e la presenza di sangue nelle urine hanno fatto sospettare una nefropatia non diabetica e indotti a eseguire una biopsia renale che ha mostrato una amiloidosi renale di tipo AA, reattiva all'artrite reumatoide.

In conclusione, nei diabetici tipo 2 in assenza di retinopatia o con proteinuria in rapido incremento ed emoglobinuria sono indispensabili indagini per escludere la presenza di nefropatia non diabetica per gli importanti risvolti sotto il profilo clinico, prognostico e terapeutico.

Meccanismi delle patologie autoimmuni

A. Corvetta, C. Muscat

UO Medicina Interna 1°, Azienda USL di Rimini

Il sistema immune è essenzialmente deputato alla difesa del nostro organismo dall'attacco di agenti esogeni, soprattutto agenti infettivi. È organizzato su due livelli: immunità naturale, costituito dalle cellule NK e cellule opsonizzanti, che assicurano una risposta immune rapida in quanto già preconstituite al momento dello stimolo antigenico, anche se solo parzialmente efficace; il secondo sistema è quello dell'immunità adottiva, dipendente dalle cellule presentanti l'antigene, linfociti T e linfociti B, con risposta mediata da linfociti T e anticorpi specifici. Tale sistema è antigene-specifico, con capacità di costruire una memoria immunologica che consente una reazione immune più rapida al secondo contatto con l'antigene.

Le deviazioni del normale funzionamento del sistema immune può portare a stato di immunodeficienza, malattie immunoproliferative e malattie autoimmuni.

L'autoimmunità, riconosciuta la prima volta nel 1956, può essere sia un fenomeno biologico (per esempio presenza di autoanticorpo 1gM a bassa specificità e affinità, necessari per la "clearance" di autoantigeni liberati dopo fenomeni di apoptosi), che un'espressione di malattia autoimmune. Tali manifestazioni di autoimmunità divengono malattia in presenza di: (1) determinati fattori genetici (per esempio deficit del componente C4 del complemento nel paziente con lupus eritematoso sistemico); (2) profilo ormonale femminile; (3) agenti esogeni che favoriscono il processo immune (infezioni: HCV e crioglobuline; farmaci: α metil-dopa e anemia emolitica autoimmune; tossici: olio di colza e insorgenza di sindrome scleroder-

mica in Spagna alla fine degli anni '80; radiazione ultravioletti: esposizione solare ed esacerbazione del lupus eritematoso sistemico).

Sono noti 5 meccanismi patogenetici alla base delle malattie autoimmuni: (1) autoanticorpi citotossici in presenza di complemento (meccanismo alla base delle anemie emolitiche autoimmuni e trombocitopenie immuni); (2) citotossicità anticorpo-mediata - ADCC (endocrinopatie autoimmuni, tipo Hashimoto, diabete mellito tipo 1, Addison primitivo); (3) citotossicità diretta da parte di cellule T autoreattive (endocrinopatie autoimmuni, tipo Hashimoto, diabete mellito tipo 1, Addison primitivo); (4) autoanticorpi anti-recettore (nella malattia di Graves e nel Cushing familiare hanno una funzione stimolante, nel diabete mellito insulino-resistente e nella miastenia grave hanno una funzione inibente il recettore); (5) complessi immuni (lupus eritematoso sistemico).

Insulino-sensibilizzatori

C. Coscelli

Divisione Medicina Interna e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliera, Parma

Fin dalla loro introduzione sul mercato negli anni '60, anche se non era ancora noto il concetto di resistenza insulinica, le biguanidi vennero ritenute il farmaco più idoneo per il trattamento del diabete nel soggetto in sovrappeso od obeso.

Solo dopo oltre 40 anni sono stati introdotti nell'uso clinico gli agonisti dei PPAR- γ , i tiazolidinedioni che con un complesso meccanismo di azione favoriscono la captazione di glucosio prevalentemente a livello del muscolo e riducono la resistenza insulinica.

Malgrado un uso clinico di vari decenni, il meccanismo attraverso il quale la metformina riduce la glicemia nei pazienti diabetici non è stato ancora completamente chiarito. Recenti studi clinici hanno riportato una efficacia della metformina nel prevenire il passaggio da IGT a NIDDM conclamato. Viene spesso utilizzata, per la sua azione sulla resistenza insulinica, anche nei portatori di sindrome metabolica, ma non esistono ancora studi controllati in questa situazione clinica. Inoltre, i risultati ottenuti nel corso dello UKPDS sembrerebbero indicare un effetto protettivo a lungo termine del farmaco sullo sviluppo degli eventi cardiovascolari maggiori nel soggetto con diabete di tipo 2. Tali risultati hanno comunque favorito un sempre maggior impiego clinico della metformina.

I tiazolidinedioni sono ligandi farmacologici di un recettore nucleare noto come *peroxisome-proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ). L'effetto preminente dei tiazolidinedioni è di aumentare l'uptake del glucosio insulino-stimolato dalle cellule del muscolo scheletrico. Dopo il ritiro dal commercio del capostipite troglitazone, i due principi attualmente disponibili sono il rosiglitazone e il pioglitazone.

Accanto agli studi sull'efficacia dei glitazoni sul compenso metabolico, sono stati indagati molti altri aspetti peculiari di questa classe di farmaci, i cui risultati possono essere così riassunti: l'associazione tra glitazoni e metformina possiede un potenziamento dell'effetto sulla resistenza insulinica, suggerendo un meccanismo di azione differente; i dati dei primi cin-

que anni post-marketing hanno mostrato un buon profilo di safety di questa classe di farmaci, tanto che la FDA ha cancellato l'obbligo di sorveglianza bimestrale dei livelli di enzimi di citolisi epatica; studi finalizzati a dimostrare effetti del TDZ, e in particolare del rosiglitazone, indipendenti da quello glicometabolico, hanno confermato un effetto positivo su microalbuminuria, parametri della infiammazione e pressione arteriosa. Tali studi hanno però anche confermato che il trattamento con TDZ si associa a un modesto aumento di peso e a una redistribuzione del grasso corporeo.

Autorizzati inizialmente solo in associazione con le SU in quanto ritenuti non sufficientemente potenti per garantire efficacia antidiabetica in monoterapia, possono ora essere impiegati in "monoterapia di seconda scelta". Resta ancora qualche dubbio sull'uso dei glitazoni in pazienti a rischio di scompenso cardiaco o con scompenso cardiaco in atto (classe NHYA III e IV), anche se i dati più recenti derivati dalla osservazione post-marketing negli USA hanno ampiamente ridimensionato il problema, mantenendone però il limite di impiego in associazione con insulina (più elevata occorrenza di aumento di peso, edema e ipoglicemia), in pazienti con precedenti episodi di scompenso cardiaco, con insufficienza renale di grado lieve o moderato o che fanno uso contemporaneo di FANS.

Neuropatia diabetica iperalgica: nuovi strumenti diagnostici

G. Devigili, V. Tugnoli*, I. Casetta, E. Granieri

Sezione di Clinica Neurologica, Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Università degli Studi di Ferrara; *Dipartimento di Neuroscienze Applicate alla Clinica, UO Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara

Introduzione. La neuropatia diabetica (ND) comprende un gruppo eterogeneo di condizioni, tra cui la neuropatia delle piccole fibre nervose (NPF). La diagnosi rimane spesso anamnestica, infatti, lo studio neurofisiologico convenzionale valuta la funzione delle fibre nervose di grande calibro. Attualmente sono disponibili nuove metodiche per valutare tali fibre sensitive e autonome: studio delle soglie termo-algesiche (QST), del flusso ematico cutaneo (flussimetria laser doppler, LDF) e la densità di innervazione epidermica (biopsia di cute), con sensibilità compresa tra il 59 e l'88%.

Scopo. Studio delle piccole fibre nervose in pazienti con DM2 con sintomi suggestivi di NPF.

Materiali e metodi. 5 pazienti (età: 55-79 anni), con DM tipo 2 e sintomi suggestivi di NPF, sottoposti a valutazione neurofisiologica, LDF, QST e biopsia di cute.

Risultati. Densità di innervazione cutanea e regolazione del flusso ematico cutaneo risultano significativamente alterate in tutti i pazienti rispetto alla norma; le soglie termoalgesiche risultano alterate in 3 pazienti, con funzione inalterata delle grosse fibre.

Discussione. La denervazione epidermica è evento precoce nella ND, alterazioni predegenerative sono presenti anche in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) sintomatici. Le nuove metodiche integrate permettono ora di cogliere alterazioni precoci della funzione sensitiva e autonoma nelle sindromi iperalgiche di pazienti con DM tipo 2.

Bibliografia

1. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T: Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurol* **47**, 1042-1048, 1996
2. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR: Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurol* **57**, 1701-1704, 2001
3. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurol* **60**, 108-111, 2003

Questo lavoro è stato svolto grazie al contributo della Berco Spa Copparo e della Fondazione Cassa di Risparmio di Ferrara

L'incremento di PAI-1 indotto dalla resistenza insulinica è mediato dalla presenza di steatosi epatica

L. Franzini L*, D. Ardigò D*, Numeroso F*, Valtuena S*, Monti LD**, Piatti PM**, Zavaroni I*

*Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università di Parma, **Osp. S. Raffaele RCCS, Milano; °Falk Cardiovascular Research Center, School of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, US

Introduzione e scopo dello studio. È noto che la resistenza insulinica (IR) e alcune anomalie a essa correlate, quali l'ipertrigliceridemia e l'obesità, si associano a elevate concentrazioni plasmatiche di PAI-1.

Recenti studi hanno dimostrato che i livelli di PAI-1 sono aumentati in presenza di steatosi epatica, condizione strettamente associata all'insulino-resistenza.

Questo studio si propone di valutare l'impatto della steatosi epatica sui livelli di PAI-1, in presenza di diversi gradi di IR.

Metodi e risultati. Dopo aver selezionato 237 soggetti (132 M/105 F) senza patologie di rilievo e con livelli di trasaminasi nella norma, è stato valutato il loro grado di steatosi mediante un esame ecografico. Valutando l'intake di alcol, abbiamo distinto l'origine della steatosi presumibilmente su base alcolica (se intake superiore a 140 g nelle donne e 210 g negli uomini) e su base metabolica (per intake inferiori).

Dall'analisi univariata si osserva una correlazione significativa tra i valori di PAI-1 e le variabili tipicamente associate alla IR, mentre dall'analisi multivariata emerge che l'insulinemia basale, un indice indiretto di insulino-resistenza, risulta fattore predittivo indipendente dei livelli plasmatici di PAI-1 in soggetti con steatosi epatica, mentre tale relazione non si riscontra nei soggetti senza steatosi.

Analizzando i soli soggetti con steatosi, si sono distinti quattro gruppi, in base al grado di IR e all'origine della steatosi: soggetti insulino-sensibili con steatosi epatica metabolica, insulino-sensibili con steatosi alcolica, insulino-resistenti con steatosi metabolica e infine insulino-resistenti con steatosi alcolica. Valutando i valori plasmatici di PAI-1 si osserva che essi risultano più elevati in entrambi i gruppi di soggetti insulino-resistenti, sia con steatosi su base metabolica che su base alcolica, rispetto ai soggetti insulino-sensibili con steatosi, sia metabolica sia alcolica.

Conclusioni. La resistenza insulinica risulta il più importante

fattore predittivo dei livelli plasmatici di PAI-1 e tale effetto è mediato dalla presenza di steatosi epatica. Pertanto la presenza di steatosi di per sé è necessaria, ma non sufficiente per spiegare un incremento dei livelli di PAI-1.

Grave progressione di arteriopatia ostruttiva generalizzata in diabete di tipo 2 "abusivamente" iperinsulinizzato: ruolo aterogeno dell'iperinsulinemia e insulino-resistenza

L. Gagliardi, A. Vacirca, D. Colitta, G. Silvani, A. Bondi, S. Acquati, M. Nizzoli

UO Medicina Interna Forlimpopoli, Servizio di Endocrinologia e Malattie Metaboliche

Sono noti gli effetti proaterogeni dell'insulina e, soprattutto, delle condizioni di iperinsulinemia e insulino-resistenza determinate, in diabetici di tipo 2, da una cronica e inappropriata iperinsulinizzazione. Il caso esposto giunse alla nostra osservazione con le gravi espressioni e i postumi invalidanti di un'arteriosclerosi generalizzata: cardiopatia ischemica con esiti di rivascolarizzazione, arteriopatia ostruttiva dei tronchi sopraortici, esiti di amputazione di entrambi gli arti inferiori per arteriopatia obliterante e piede diabetico. Il pz. giunse alla nostra osservazione all'età di 62 aa; un diabete di tipo 2, associato a obesità, gli era stato diagnosticato a 38 aa, a lungo trattato con ipoglicemizzanti orali con scarso compenso. All'epoca della prima osservazione il pz. era trattato con terapia combinata (insulina regolare ai 3 pasti e associazione preconstituita di glibenclamide + metformina); per il persistere di scadente compenso il dosaggio di insulina era stato gradualmente aumentato sino a 1,02 UI/kg. Il compenso era tuttavia precario (HbA_{1c} 8,9) con un valore di peptide C plasmatico basale di 9,6 ng/ml. In considerazione dell'iperglicemia persistente ma soprattutto elevata in fase post-prandiale si sostituì l'insulina regolare con analogo rapido aspart, diminuendo la posologia complessiva e associando insulina NPH bed-time; si introdusse la sola metformina prescrivendo una dieta ipocalorica personalizzata. Durante la successiva osservazione a 3 e 6 mesi i risultati positivi in termini di calo ponderale e miglioramento del compenso metabolico permisero una ulteriore riduzione del dosaggio insulinico. A un anno dalla prima osservazione il compenso glicemico era ottimizzato (HbA_{1c} 6,7), il peptide C normalizzato (3,8). La posologia insulinica venne confermata a 25 UI/die, 0,32 UI/kg, mantenendo l'associazione con metformina. La storia clinica esposta soddisfa larga parte dei criteri di identificazione della cd "insulino-terapia abusiva" non tanto per l'insulina in sé (opportuna per le condizioni cliniche del paziente e per la presenza di gravi complicanze), quanto per l'elevata posologia e la conseguente cronica iperinsulinizzazione. Nel caso descritto la drastica riduzione dell'apporto di insulina esogena e l'associazione con metformina, farmaco insulino-sensibilizzante, sono apparse decisive nel ripristino di un buon compenso metabolico e nell'apparente interruzione della drammatica sequenza di eventi cardiovascolari.

Bibliografia

1. Bonora E: Insulino-resistenza, iperinsulinemia: quale la causa del rischio cardiovascolare? In: Del Prato S (Ed): Insulino-resistenza e danno cardiovascolare. Pisa, 2003

2. D'Agostino AW, De Feo ME: Identification and treatment of patients receiving "abusive" insulin therapy. *Diab Res Clin Practice*, 1988
3. D'Agostino AW: L'insulinoterapia "abusive" è dannosa? VII Congresso AMD Rimini 1989
4. Bonora E et al: U-shaped and J-shaped relationships between serum insulin and coronary heart disease in the general population. *The Bruneck Study Diabetes Care* 1998
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998
6. Hanley AJG, William K et al: Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002

The automated pancreas: fact and fiction

L. Heinemann

Profil Institute for Metabolic Research, Neuss, Germany

The first glucose sensors which allow continuous glucose monitoring are available. This has raised the hope that it will be possible to close the loop, i.e. to feed the glucose information obtained by the sensors into a computer which regulates the infusion rates of an insulin pump in such a manner, that blood glucose is well controlled. Such a "cure" is the dream of all patients with diabetes and their treating physician. The first systems which allow closing of the loop were developed more than 30 years ago (the "Biostator"); however, in the use of this bulky and complex machine was limited to clinical-experimental studies. The aim of this presentation is to critically discuss clinical and technical aspects which are important for the successful development of an automated pancreas. For a closed-loop system all components, i.e. the glucose sensor, computer, algorithm, insulin pump and insulin must interact in such a manner that changes in blood glucose are detected rapidly and that infusion of insulin counteract those appropriately. One of the critical issues is the relatively slow absorption of insulin from the subcutaneous tissue. Especially after meals it is difficult to achieve an optimal postprandial glycaemic control with subcutaneous insulin infusion. In the last years different attempts were made to develop an automated pancreas, two projects will be presented in more detail: the ADICOL project, a more academic approach, and the development of Medtronic MiniMed. In summary one can say, closed-loop systems are no "science fiction" anymore, currently systems are tested that hopefully will allow practical use. This major step forward was made possible by the significant progress which was made with all the components of a closed-loop system in the last years. However, some basic issues remain that are difficult to overcome and that hamper the practical use. Most probably we will have open-loop systems available as an intermediate step. These require some input from the user, for example the system will be informed once a meal is started. Nevertheless, recent data from another approach by Medtronic MiniMed suggest that a functional closed-loop system might become available in the hopefully not too far future.

Terapia delle dislipidemie nel diabete

E. Manzato

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

La dislipidemia più frequente del diabete di tipo 2 resta l'ipertrigliceridemia, quasi sempre associata alla riduzione delle HDL e con colesterolo totale e LDL spesso normali. La presenza di LDL piccole e dense con trigliceridi alti e basso colesterolo HDL è una significativa caratteristica aterogena dei pazienti con insulino-resistenza. Alle alterazioni lipidiche nel diabete di tipo 2 contribuiscono l'obesità e la notevole frequenza con la quale questa forma di diabete si associa ad alterazioni geneticamente determinate del metabolismo lipidico (l'ipertrigliceridemia familiare e l'iperlipidemia familiare combinata). In questi casi anche il buon controllo metabolico glucidico non porta a normalizzare i valori lipoproteici.

La terapia delle dislipidemie nel diabete deve partire dai presupposti fisiopatologici della dislipidemia nel singolo paziente, e dovrà quindi essere fatta usando farmaci ipotrigliceridemizzanti o ipocolesterolemizzanti a seconda dei casi. Comunque, questa terapia anche nel diabetico ha come unico scopo la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Gli studi di prevenzione cardiovascolare con farmaci ipolipidizzanti hanno dimostrato che anche nei pazienti diabetici la riduzione del colesterolo totale (e LDL) o l'aumento delle HDL previene le complicanze cardiovascolari.

Nello studio del cuore di Helsinki, con gemfibrozil, tra i 135 pazienti diabetici la percentuale di eventi coronarici nei soggetti trattati è stata del 3,4% mentre nel placebo è stata del 10,5% (differenza non statisticamente significativa per la scarsa numerosità degli eventi). Nei diabetici dello studio 4S il trattamento con simvastatina ha portato a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 55% ($p = 0,002$). Nello studio CARE la riduzione del rischio nel gruppo dei diabetici trattati con pravastatina è stata del 25% ($p = 0,05$). Anche nello studio LIPID i pazienti diabetici hanno ottenuto una riduzione degli eventi cardiovascolari per effetto della terapia ipocolesterolemizzante, anche se questa riduzione non è risultata statisticamente significativa. Nello studio VA-HIT pazienti coronaropatici con LDL colesterolo < 140 mg/dl e con colesterolo HDL < 40 mg/dl, sono stati trattati con gemfibrozil: i pazienti trattati, e in particolare il sottogruppo dei diabetici, hanno presentato una significativa riduzione di nuovi eventi cardiovascolari.

Nello studio HPS nei pazienti diabetici senza segni di cardiopatia ischemica la simvastatina ha ridotto gli eventi vascolari dal 14% al 18,5%; tra i pazienti diabetici senza alcun segno di malattia vascolare la simvastatina ha ridotto gli stessi eventi dal 13,5% al 9,3% ($p = 0,0003$).

Il più recente studio di intervento in diabetici, lo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), di prevenzione primaria, in pazienti con colesterolo LDL < 160 mg/dl, trigliceridi < 600 mg/dl, la riduzione del rischio relativo è stata del 37% ($p < 0,001$).

Le linee guida dell'American Diabetes Association per la prevenzione della macroangiopatia nei pazienti diabetici, basandosi fra l'altro sui risultati degli studi di intervento, hanno confermato l'utilità dell'approccio che prevede interventi multipli per ottimizzare i risultati.

Scompenso cardiaco cronico e diabete: gestione clinica e trattamento

V. Manicardi, S. Musini, A. Guberti

Dipartimento Internistico, Ospedale di Montecchio, AUSL di Reggio Emilia

Lo scompenso è la complicanza grave, dimenticata, e spesso fatale del diabete (1) e rappresenta la nuova sfida per i diabetologi. Il 12% dei diabetici tipo 2 è affetto da scompenso cardiaco e la prevalenza di scompenso cardiaco nei diabetici di età > 65 aa. è del 39% rispetto al 23% dei controlli. L'incidenza è del 3,3% l'anno e aumenta con l'età. Lo scompenso cardiaco è causa di frequenti riospedalizzazioni ($> 30\%$ per anno), è gravato di una mortalità elevata ed è fattore di rischio indipendente di morte. I grandi studi sullo scompenso inoltre documentano una prevalenza di diabete nello scompenso cardiaco intorno al 20-25% (Framingham; Consensus; SOLVD; ATLAS; V-HeFT II; RESOLVD). Il 38% dei pazienti ricoverati in medicina/cardiologia per scompenso cardiaco è affetto da diabete in trattamento farmacologico (2). Ma l'associazione tra diabete e scompenso cardiaco non è un'associazione casuale. Il diabete è un fattore di rischio indipendente per lo scompenso cardiaco cronico (SCC). L'aumento di un punto percentuale rispetto al valore base dell'HbA_{1c} corrisponde a un aumento del 15% del rischio di sviluppare SCC in soggetti con o senza diabete noto, ma anche lo scompenso cardiaco è fattore di rischio indipendente di diabete (UKPDS). Le ragioni fisiopatologiche risiedono nella triade cardiottossica:

- la cardiomiopatia diabetica: caratterizzata da una disfunzione diastolica precoce (FE normale, presente nel 50-60% dei Diab T2 e spesso non diagnosticata), da una disfunzione autonoma e da una anomala innervazione cardiaca (3);
- ipertensione arteriosa, obesità, sindrome plurimetabolica hanno una elevata frequenza (70%) nei diabetici e portano a disfunzione diastolica, poi sistolica;
- la cardiopatia ischemica (CHD): ha un'elevata frequenza, è spesso asintomatica, e ha una peggiore prognosi nei diabetici. I pazienti diabetici mostrano una riserva di flusso ematico miocardico ridotta, anche in assenza di CHD manifesta (4).

L'iperglicemia acuta è causa di danno endoteliale e insieme alla insulino-resistenza ha un ruolo determinante nella comparsa di SCC e nel suo peggioramento (5). I pazienti con scompenso cardiaco sono iperinsulinemici a digiuno e insulino-resistenti; il grado di insulino-resistenza aumenta con l'aggravarsi dello scompenso (6). Il trattamento con ACE-I e con β -bloccanti di III generazione riduce l'insulino-resistenza (7, 8). È indispensabile la diagnosi precoce di disfunzione diastolica: il gold standard è l'ECO-2D, che documenta la disfunzione diastolica o sistolica e la quantifica (FE $> 50\%$). Il dosaggio del Brain Natriuretic Peptide (BNP) è un test di pre-screening semplice ed economico, non influenzato dall'iperglicemia, che può permettere di preselezionare chi inviare all'ECOCARDIO. In un diabetico con iniziali segni di scompenso cardiaco occorre ricercare la cardiopatia ischemica e inviarlo alla rivascolarizzazione. Il sovraccarico emodinamico attiva il RAAS e il SNS, che da meccanismo protettivo iniziale si trasforma in un peggioramento della performance, che porta al remodelling ventricolare. Obiettivo della terapia è prevenire il remodelling vn: beta-bloccanti, ACE-I e antiaggreganti sono i farmaci che hanno maggiori evidenze di efficacia terapeutica, e anche preventiva, e che agiscono pre-

venendo il rimodellamento del Vn Sn. Mancano studi mirati appositamente sul diabete, anche con nuove classi di farmaci. È indispensabile ottimizzare il compenso metabolico e costruire un modello gestionale multiprofessionale e multispecialistico per gestire il paziente diabetico con scompenso cardiaco, sia in fase acuta che cronica, basato sull'utilizzo di protocolli e linee guida condivise.

Bibliografia

1. Bell SH: Diabetes Care **26**, 2433, 2003
2. Reis S et al: JACC **30**, 733, 1997
3. Brownlee et al: NEMJ 1988
4. Calles-Escandon J: Endocr Rev 2001
5. Bell D: Clinical Diabetes 2004
6. Swan JW: J Am Coll Cardiol 1997
7. Coats AJ: J Cardiovasc Pharmacol 2000
8. Jacob S: Am J Hypertens 1998

Il trapianto di pancreas isolato

P. Marchetti

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa

Indicazioni e controindicazioni al trapianto di pancreas isolato. In base a quanto definito dall'American Diabetes Association e/o dalla Società Italiana di Diabetologia i pazienti con diabete tipo 1 e grave instabilità metabolica e/o almeno due complicanze croniche in evoluzione malgrado l'ottimizzazione della terapia insulinica esogena possono essere considerati per il trapianto; le controindicazioni sono essenzialmente rappresentate da età > 60 anni, obesità, presenza di patologia cardiovascolare importante e non correggibile, non compliance, infezioni in atto, neoplasie.

Valutazione pretrapianto. Una accuratissima valutazione pretrapianto è necessaria, consistente in vari esami ematochimici e strumentali, per una adeguata valutazione del rapporto beneficio rischio.

Procedure chirurgiche. Di solito il trapianto viene eseguito mediante derivazione della secrezione insulinica nella vena porta e drenaggio delle secrezioni esocrine nell'intestino.

Terapia immunosoppressiva. Lo schema di base consiste in una induzione con basiliximab e steroidi, e in una terapia di mantenimento con micofenolato mofetil, tacrolimo e dosi progressivamente a decrescere di steroidi; saranno discussi i rischi infettivologici e neoplastici di tale terapia.

Risultati. Nella nostra esperienza, a 3 anni dal trapianto, la sopravvivenza attuariale dei pazienti è del 98%, e quella del pancreas (insulino-indipendenza con normali valori di HbA_{1c}) è oltre l'80%. Oltre alla normalizzazione dei parametri glicometabolici, i pazienti trapiantati mostrano un miglioramento dei parametri lipidici e di altri fattori di rischio cardiovascolare; inoltre, nella maggioranza dei casi le complicanze croniche del diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia) migliorano sensibilmente, come documentato da valutazioni cliniche e strumentali.

Conclusioni. Il trapianto di pancreas isolato rappresenta una opzione terapeutica di notevole interesse nei pazienti diabetici tipo 1 che presentino le pertinenti indicazioni.

Insufficienza cardiaca nel diabete mellito e danno d'organo; gli elementi causali della prognosi

G. Piovaccari, F. Bologna, L. Caccamo, P. Venturi, L. Farneti, S. Amati

Divisione di Cardiologia, Ospedale "Infermi", Rimini

La stretta relazione fra scompenso e diabete è nota da molto tempo. Nei pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici, il rischio di sviluppare scompenso è due volte superiore negli uomini e cinque volte nelle donne (Framingham). Altri studi hanno confermato che il diabete è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di scompenso.

I meccanismi mediante i quali il diabete può provocare uno scompenso cardiaco sono di tre tipi: lo sviluppo di malattia coronarica, di disfunzione sistolica e/o diastolica (cardiomiopatia diabetica) e di ipertrofia miocardica indipendente dalla presenza di ipertensione. L'ischemia, l'ipertensione e la cardiomiopatia diabetica concorrono allo sviluppo delle alterazioni cardiache morfofunzionali (ipertrofia miocellulare e fibrosi miocardica, ridotta riserva contrattile e alterata funzione diastolica). La disfunzione diastolica, precoce anomalia cardiaca nel diabetico, può associarsi o precedere la disfunzione sistolica. Nei soggetti diabetici, indipendentemente dal valore della pressione arteriosa, sono frequenti (30-50%) alterazioni strumentali indicative di anomalo riempimento ventricolare. Pazienti con disfunzione diastolica hanno ridotta capacità funzionale, maggior incidenza di scompenso e più elevata mortalità, indipendentemente da età, sesso e severità di disfunzione sistolica. La compromissione della capacità contrattile è indipendente dalla presenza di coronaropatia. I dati epidemiologici sono viziati da differenze metodologiche ma si può considerare che fra i diabetici esista una prevalenza di disfunzione sistolica doppia rispetto alla popolazione generale. La disfunzione sistolica è indipendentemente correlata a un più elevato rischio di scompenso o morte e questo è vero anche nel paziente asintomatico. È quindi di attualità lo screening dei pazienti diabetici senza cardiopatia nota e sono stati proposti studi che utilizzano il dosaggio dei peptidi natriuretici come primo step prima di valutare la funzione ventricolare con ecocardiodoppler.

Migliorare la qualità della vita nella grande obesità: una sfida da vincere

A. Piva, S. Braghini, L. Stabellini, E. Benini*, L. Cavallini*, G. Collini*, C. De Giorgio*, C. Fabbri*, V. Maniezzo*, S. Uliari*, G. Grazi*, F. Tomasi

Servizio di Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedale S. Anna di Ferrara; *Centro di Studi Biomedici Applicati allo Sport, Università degli Studi di Ferrara

Scopo del progetto. Verificare se un intervento di rieducazione alimentare e motoria della durata di 12 mesi gestito da operatori sanitari non medici (dietista, laureati in scienze motorie, psicologa) sia in grado di indurre, in soggetti con BMI > 35 kg/m² affetti da sindrome metabolica, significative modifiche comportamentali con conseguente riduzione del peso corpo-


**Attività Diabetologica
e Metabolica in Italia**

25, 89-99, 2005

reo e miglioramento dei parametri ematochimici studiati. **Materiale e metodi.** 71 partecipanti allo studio, suddivisi in due gruppi, sottoposti rispettivamente a trattamenti diversi. Un gruppo ha seguito un trattamento di tipo "non intensivo" (educazione alimentare e programma di attività fisica personalizzato da svolgere a domicilio); l'altro un trattamento di tipo "intensivo" (educazione alimentare e attività motoria presso centro sportivo sotto controllo di personale specializzato).

Risultati. L'intervento, a distanza di 6 mesi, è risultato essere efficace in quanto la maggior parte dei partecipanti facenti parte di entrambi i gruppi ha perso peso (quantitativamente i risultati migliori sono però stati ottenuti dai soggetti sottoposti a trattamento "intensivo", dimostrando la miglior efficacia di un controllo del comportamento alimentare associato a una regolare attività motoria).

Diabete e celiachia

F. Tomasi

Servizio di Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara "Arcispedale S. Anna"

La malattia celiaca (MC) è una enteropatia autoimmune caratterizzata da atrofia dei villi intestinali a livello del tenue. Negli individui geneticamente predisposti, la malattia si slatentizza con l'ingestione di glutine (la componente proteica della farina di frumento e di altri cereali, quali orzo, segale, farro ecc.). La MC può presentarsi nella sua forma "franca o attiva" caratterizzata dai classici sintomi che risultano più o meno eclatanti in funzione dell'estensione delle lesioni a carico dei villi intestinali. Dal punto di vista clinico, infatti, si va da una forma "classica o tipica", caratterizzata da una franca sindrome da malassorbimento, a una forma "subclinica o atipica", nella quale sono presenti sintomi minori, transitori e/o extraintestinali e infine a una forma "silente o asintomatica", caratterizzata dalla completa assenza di sintomi con diagnosi che viene fatta a seguito di screening su popolazione generale o su familiari di I grado di pazienti celiaci. La MC, infine, può presentarsi anche sotto forma di MC "potenziale" e MC "latente". Si tratta di fasi della malattia, completamente asintomatiche dal punto di vista clinico, e quindi diagnosticabili in pazienti a dieta libera, che precedono nel tempo la forma conclamata e che sono ora individuabili grazie all'incremento delle conoscenze della storia naturale della malattia e all'affinamento delle tecniche diagnostiche. La MC può presentarsi in concomitanza con altre situazioni cliniche di natura autoimmune: quella che risulta più comunemente associata a essa è, come è ben noto, il diabete mellito tipo 1, ma non è infrequente la presenza di sclerosi multipla, tiroidite di Hashimoto, artrite reumatoide. Gli stretti rapporti fra MC e diabete sono stati ipotizzati per la prima volta nel 1954 (Payne WW), mentre il primo report di una biopsia intestinale positiva per celiachia in un bambino diabetico è apparso su Lancet nel 1969. Dal 1984 al 2001 i principali 38 lavori pubblicati sull'argomento, nei quali sono stati valutati complessivamente 15.712 diabetici tipo 1, hanno evidenziato una prevalenza di MC compresa fra 0,97 e 16,4% con una media del 4,5%. Fra l'1,4 e il 5,4% dei celiaci sono contemporaneamente affetti da diabete tipo 1. Anche se la diagnosi di MC può precedere quella di diabete tipo 1, nella maggioranza dei casi (circa il 90%) il diabete viene diagnosticato per primo. Nel caso

in cui invece sia la MC a essere diagnosticata per prima, l'esordio del diabete è caratterizzato da una maggiore prevalenza di chetoacidosi e di altre patologie autoimmuni. Alla base dell'associazione fra diabete tipo 1 e MC è stata ipotizzata l'elevata produzione di zonulina (proteina di peso molecolare di 47 kDa) che regola la permeabilità intestinale a livello del piccolo intestino (digiuno e ileo) agendo sulle tight-junction (via paracellulare). Sia in celiaci, sia in diabetici tipo 1 sono stati infatti dimostrati (Fasano, Gut 2001) elevati livelli di zonulina e quindi è stato ipotizzato che l'aumento della permeabilità intestinale, da essa indotto, favorisca il passaggio, dal lume intestinale al circolo ematico, di molecole proteiche ad azione antigenica: peptidi tossici della gliadina nella MC; altri antigeni (?) che innescerebbero la risposta autoimmune, con conseguente distruzione delle cellule beta-pancreatiche, nel diabete tipo 1. A sostegno di tale ipotesi, Sapone (AJG 2003) ha dimostrato elevati livelli di zonulina nel 75% di soggetti il cui siero era stato stoccato prima della diagnosi di diabete tipo 1 e nel 66% di non diabetici con elevati livelli di autoanticorpi specifici (ICA, AAI, Ab anti GAD).

Alla luce quindi della frequente associazione fra diabete tipo 1 e MC, tutti i diabetici di tipo 1 dovrebbero essere sottoposti a screening per MC (dosaggio dei tTG-IgA) al momento della diagnosi del diabete e poi una volta all'anno per tre anni, al quinto anno di diabete e in presenza di sintomi sospetti sia intestinali, sia extraintestinali. Allo stesso modo lo screening dovrebbe essere compiuto nei diabetici con durata di malattia inferiore ai 4 anni e nei parenti di I grado di diabetici tipo 1. Ovviamente, anche in caso di MC in corso di diabete tipo 1, si rende indispensabile la completa eliminazione dall'alimentazione di tutti gli alimenti contenenti il glutine. Come è noto, alcuni di questi (pane, pasta, pizza ecc.) possono essere sostituiti con gli analoghi alimenti cosiddetti "dietoterapeutici" (preparati con farine naturalmente prive di glutine); va però sottolineato che questi ultimi, rispetto ai corrispondenti alimenti naturali, contengono quantità maggiori soprattutto di lipidi e carboidrati, per cui nel diabetico con MC conclamata va incoraggiato, come fonte di carboidrati complessi, l'utilizzo di alimenti naturalmente privi di glutine e a più basso indice glicemico: gnocchi di patate, riso parboiled, legumi. Una buona aderenza alla dieta senza glutine si traduce in un significativo aumento del peso per l'età a 12 mesi dalla diagnosi di MC e anche in un significativo miglioramento del controllo metabolico con conseguente riduzione dei valori di HbA_{1c}. La dieta senza glutine è poi indicata anche in diabetici con MC subclinica, ma in presenza di complicanze extraintestinali (osteopenia, ritardo di crescita, epatopatia, irregolarità mestruali, anemia sideropenica). Rimane al contrario non ancora del tutto chiarita la questione se sia opportuno prescrivere una dieta senza glutine anche a diabetici tipo 1 portatori di MC subclinica o silente in assenza di sintomi e di alterazioni istologiche maggiori.

By-pass estremi in pazienti diabetici: nostra casistica

C. Trojani, S. Tarantini*, A.C. Babini, P. Mazucca, M. Parenti

Servizio di Diabetologia, *Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Ospedale Infermi, Rimini

La patologia aterosclerotica nei pazienti diabetici è caratterizzata da un'alta frequenza di coinvolgimento delle arterie distali di gamba. Questa condizione, associata a lesioni trofiche

GLDM

25, 89-99, 2005

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

delle estremità, fa sì che spesso i diabetici debbano affrontare un intervento di rivascolarizzazione "estrema". Scopo del presente lavoro è valutare la pervietà dei by-pass estremi in funzione e del compenso metabolico e del contesto chirurgico.

Materiali e metodi. Nel triennio 99/02, sono stati sottoposti, presso l'UO di Chirurgia Vascolare del nostro ospedale, a intervento chirurgico di rivascolarizzazione mediante by-pass estremo 38 pazienti d'età compresa tra 41-81 aa (media 65,8 aa), di cui 23 M e 15 F, tutti diabetici (T1 n. 7-T2 n. 31). Il 73% era iperteso, il 55,3 presentava una cardiopatia ischemica cronica, nel 29% c'era IRC, il 42% aveva un'iperlipemia e il 34,2% fumava. Tutti presentavano dolore a riposo e lesioni trofiche. L'intervento demolitivo delle lesioni necrotiche è stato eseguito in contemporanea (57,9%), nei giorni successivi (31,6%) e infine a distanza > 30 giorni (10,5%). HbA_{1c} media, era al momento del ricovero per l'intervento, di 8,5%. Tutti i pazienti sono stati posti in terapia insulinica al momento dell'intervento.

Risultati. Si sono verificate 4 trombosi precoci di cui 2 trattate con riconfezionamento dell'anastomosi distale e in un altro con la legatura di una collaterale della safena. Ciò ha determinato una pervietà precoce (30 gg) secondaria del 94,7%. La pervietà secondaria tardiva a 1,2 e 3 aa è stata del 79%, 73,7% e 71,1% rispettivamente, mentre il salvataggio dell'arto e la sopravvivenza a 3 aa sono stati del 79% e dell'81,7%. L'HbA_{1c} media, negli anni del follow-up è stata del 7,8% e non correla in modo significativo con la durata del by-pass. Una correlazione positiva è stata trovata tra durata del by-pass e il rilievo anamnestico di cardiopatia ischemica. Per quanto concerne la chirurgia, la lunghezza del by-pass e la situazione delle lesioni trofiche hanno un'influenza negativa.

Conclusioni. I dati in nostro possesso ci portano ad affermare che la rivascolarizzazione estrema è una via percorribile anche in pazienti anziani e con gravi patologie associate. È necessaria un'adeguata valutazione preoperatoria, uno stretto controllo dei fattori di rischio e un adeguato monitoraggio metabolico.

The future of therapy in type 1 diabetes mellitus

D. Verge

Novo Nordisk, Denmark

The global incidence of type 1 diabetes mellitus is on the increase, as is our knowledge of the pathogenesis and treatment of this disease. The immunological destruction of insulin-secreting pancreatic beta-cells has its basis in genetic and environmental factors, and both play important roles in the development of overt diabetes in susceptible individuals. While research continues to seek a cure for this disease, widely available endogenous insulin treatment is constantly being refined to afford the best possible glycaemic control. Basal bolus insulin regimens and continuous subcutaneous insulin infusion are the current gold standards of treatment, and recent developments in insulin analogues have optimised these regimens. Compared with traditional human-based insulins, rapid-acting and long-acting insulin analogues have a more physiological pharmacological profile that translates into potential clinical benefits of improved glycaemic control, reduced hypoglycaemia and less weight gain. Administration of these insulins is continuing to improve with new pen deliv-

ery devices and additional glycaemic guidance is provided to physicians and patients by novel glucose monitoring systems. For the patient, there are obvious drawbacks to constant injections and invasive blood glucose monitoring, so future treatment would idealistically be based on pancreatic and islet transplantation. To date, effective cures with these surgical methods are rare, but researchers have high hopes for increased success in the coming years. In particular, with animal models of diabetes, research is focused on islet cell regeneration and prevention of the autoimmune processes leading to type 1 diabetes. In summary, by furthering our understanding of the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus, new therapeutic concepts in diabetes management will develop to provide improved and wider choices for physicians and patients.

Costanza qualitativa e appropriatezza come indicatori di un percorso diagnostico-terapeutico per "piede diabetico"

D. Zavaroni, D. Ugonotti, U. De Joannon, M. Bianco, M.F. Borghi*

UO Diabetologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Azienda USL Piacenza; *UO Anatomia Patologica, Azienda USL Piacenza

Il "piede diabetico" rappresenta una delle complicanze più gravi e invalidanti che possono verificarsi nella storia clinica dei pazienti affetti da diabete mellito. Punto fondamentale per prevenire le amputazioni è intervenire con una diagnosi precoce per effettuare gli interventi di rivascolarizzazione nel piede ischemico o le misure ortesiche nel piede neuropatico. Scopo dello studio è stato di programmare e validare una procedura per la diagnosi precoce e la terapia del piede diabetico sottoponendo a screening una popolazione di diabetici ad alto rischio per tale complicanza.

Materiali e metodi. La popolazione diabetica è stata selezionata in base alla durata della malattia > 20 anni. I pz, identificati durante la visita diabetologica di routine, sono poi stati indirizzati all'ambulatorio dedicato al "piede diabetico". Ogni pz (420, età 59-78 aa, 190 M e 230 F) è stato seguito secondo una "scheda di percorso" che riportava l'esame obiettivo, valutazione riflessi e polsi periferici, trofismo degli arti inferiori, biotensiometria, indice di Windsor. A questa seguiva la compilazione di una "scheda diagnostica" per piede diabetico o neuropatico, nella quale erano riportati i criteri per confermare la diagnosi. Per ogni pz veniva valutato il compenso glicemico, l'assetto lipidico, i valori pressori.

Risultati. Dall'analisi delle schede risulta che una percentuale dell'85% dei diabetici scrinati è affetta da patologia al piede, di cui il 55% presenta un piede ischemico, il 30% un piede neuropatico e il 25% un piede misto. L'indice di compenso è risultato più elevato per i pz con piede ischemico (HbA_{1c} 8,6 + 3,5 rispetto a 7,8 + 5,5 per il piede neuropatico e 8,2 + 6,6 per il piede misto) con maggior prevalenza di ipertensione arteriosa e livelli più elevati di colesterolemia totale e maggior tabagismo. In tutti i pz è stata compilata la scheda di percorso con 100% di costanza qualitativa. L'appropriatezza è risultata del 90%. In tutti i pz con scheda significativa per piede ischemico è stato eseguito un ecocolor doppler arti inferiori, in seguito al quale è stata iniziata terapia antiaggregante e si è intervenuti con terapia farmacologica più aggressiva per dislipidemie e PA,

secondo le linee guida SID. Per i pz con piede neuropatico si è provveduto a far confezionare un adatto presidio ortesico. Andrà valutata nel tempo l'efficacia di questo percorso che comunque assicura a tutti i diabetici ad alto rischio un intervento standardizzato e qualitativamente appropriato per la diagnosi e la terapia del "piede diabetico".

Prospettive nella ricerca: nuovi meccanismi di danno renale

A. Zuccalà

Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Imola

Il classico schema patogenetico, dovuto alla scuola di Barry Brenner (1), riassumibile nella seguente scaletta di eventi: iperfiltrazione/ipertensione glomerulare-proteinuria-danno glomerulare-aumento matrice mesangiale (e in parallelo) iperriassorbimento proteico tubulare-danno tubulo interstiziale-fibrosi interstiziale-insufficienza renale, ha condizionato molti dei filoni della ricerca clinica e di base. Più recentemente l'attenzione si è spostata dagli eventi emodinamici su descritti alle alterazioni del filtro glomerulare da una parte e al tubulo renale dall'altra. Per quanto riguarda il primo filone segnaliamo: la ricerca sulle alterazioni dei podociti sia di tipo anatomico (diminuzione del loro numero) (2) sia di tipo funzionale (alterazioni

delle proteine tipiche dello "slit" diaframma, quali la caderina e la nefrina) (3, 4) e la ricerca sul filtro anionico che "presidia" l'endotelio fenestrato con un trial randomizzato controllato che ha già mostrato il beneficio dei glicosaminoglicani sulla proteinuria nell'uomo (5).

Particolarmente innovativo, un filone di ricerca che punta l'attenzione sul tubulo renale quale fattore iniziale della nefropatia diabetica. Secondo tale impostazione: l'iperfiltrazione glomerulare sarebbe secondaria a un aumento del riassorbimento sodico a livello del tubulo prossimale con riduzione dell'apporto sodico alla macula densa e attivazione del feed-back tubulo glomerulare (6); inoltre, la microalbuminuria e la proteinuria, sarebbero la conseguenza di un anomalo riassorbimento tubulare di proteine (normalmente un tubulo normale riassorbirebbe dai 5 ai 9 g/die di albumina) e non dell'aumentata permeabilità glomerulare (7).

Bibliografia

1. Hostetter TH: *Semin Nephrol* **23**, 194-199, 2003
2. Della Vestra M et al: *Diabetes* **52**, 1031-1035, 2003
3. Xu ZG et al: *Nephrol Dial Transplant* **20**, 524-531, 2005
4. Benigni A et al: *Kidney Int* **65**, 2193-2200, 2004
5. Gambaro G et al: *J Am Soc Nephrol* **13**, 1615-1625, 2002
6. Thomson SC et al: *J Clin Invest* **107**, 217-224, 2001
7. Russo LM et al: *Am J Kidney Dis* **39**, 899-919, 2002