

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

LUGO DI VICENZA (VICENZA), 27 OTTOBRE 2001

Comitato Scientifico: G. de Bigontina, G. Bittolo Bon, E. Bonora, G. Bax, F. Calcaterra, L. Confortin, G. De Blasi, B. Fattor, P. Gelisio, R. Manunta, I. Piva, M. Sambataro, S. Vigili di Kreutzenberg, L. Zenari, M. Zolli

## Riassunti

### Gastroparesi diabetica o gastropatia autoimmune? Un caso clinico

M. Alfiero, C. Monciotti

Servizio di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

M. V., 17 anni, è affetta da IDDM dal 1994; il controllo metabolico è sempre stato soddisfacente, non complicanze oculari e renali, modesta neuropatia sensitiva agli arti inferiori. Fin dall'esordio è riscontrata positività degli autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche (PCA), presente anche nella madre; V. lamenta saltuari episodi di epigastralgia, con progressivo peggioramento e comparsa di alitosi, rigurgiti, senso di pienezza postprandiale e digestione difficile. Lo studio della funzione gastrica evidenzia ipergastrinemia (124-1680 ng/L); il gastroacidogramma rileva anacidità gastrica prima e dopo stimolo, il test di svuotamento gastrico emerge un significativo aumento del tempo di svuotamento (T/2 56' 50"; vn 16'-30'). I test cardiovascolari sono negativi per neuropatia autonoma.

Il caso di V., di difficile inquadramento diagnostico, permette alcune considerazioni:

- la sintomatologia e il rallentamento dello svuotamento gastrico sono indicativi di gastroparesi, che può suggerire la presenza di neuropatia autonoma. Tale complicanza solitamente insorge dopo anni di malattia, mentre V. presenta il disturbo gastrico fin dall'esordio e non ha segni di interessamento autonomo in altri distretti;
- anche il reflusso bulbare, alterazione non facilmente riscontrabile nel diabete, potrebbe aggravare l'anacidità dello stomaco e quindi alterarne la motilità;
- le alterazioni della motilità gastrica potrebbero essere conseguenza dello stato infiammatorio. Infatti, benché nel diabetico tali alterazioni siano molto frequenti, è anche vero che solitamente non si associano ad anacidità ed ipergastrinismo così importanti come in V. La sintomatologia potrebbe quindi dipendere da una gastropatia autoimmune, con alterazioni funzionali secondarie ad atrofia gastrica. Benché il

quadro istologico sia ancora quello di gastrite cronica, è possibile che le alterazioni funzionali precedano il quadro istologico di atrofia.

Se non si può escludere che nel determinare il quadro clinico della paziente interagiscano più fattori, a nostro parere è la gastropatia autoimmune che gioca il ruolo principale.

### La glicazione non enzimatica delle proteine è un processo che non interessa solo il paziente diabetico

C.N. Aricò\*, A. Lapolla\*, A. Senesi\*; C. Rossetti\*, R. Reitano\*, A. Lupo\*\*, N. Tessitore\*\*, D. Fedele

\*Dpt Scienze Mediche e Chirurgiche; Cattedra Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova; \*\*Divisione Nefrologia, Università degli Studi di Verona

I prodotti di glicazione avanzata (AGE) si accumulano nel plasma dei soggetti uremici, diabetici e non, per il perpetuarsi di reazioni di glicosidazione. In soggetti affetti da insufficienza renale terminale (ESRD), sono alterati i meccanismi di eliminazione degli AGE. La pentosidina, AGE strutturalmente ben definito, è un cross-link proteico che deriva da reazioni di glicazione ed ossidazione. La pentosidina nel plasma si lega alle proteine plasmatiche per il 95% circa, il 5% è presente in forma libera. La free-pentosidina è indosabile nei soggetti con funzionalità renale normale. I livelli di pentosidina legata alle proteine sono circa 10-20 volte più alti nei pazienti affetti da ESRD rispetto ai pazienti diabetici. Nel nostro studio abbiamo confrontato i livelli di pentosidina in 3 gruppi di pazienti: gruppo A pazienti diabetici con funzionalità renale normale, gruppo B pazienti in terapia con dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), gruppo C pazienti in terapia emodialitica (HD).

Il gruppo A era composto da 10 pazienti diabetici di età media pari a  $64 \pm 6,3$  anni, durata media di malattia di  $168 \pm 12$  mesi, in discreto controllo metabolico come indicato dalla emoglobina glicata pari a  $8,3 \pm 1,7\%$ ; il gruppo B era composto da 10 pazienti di età media pari a  $60 \pm 15$  anni, durata media di dialisi di  $44 \pm 19$  mesi; al gruppo C appartenevano 9 pazienti di età media pari a  $62 \pm 11$  anni, in dialisi da  $55 \pm 20,3$  mesi.

Nel gruppo A i livelli di pentosidina plasmatica erano pari a  $44,8 \pm 10$  pmol/ml, indosabile è risultata la free-pentosidina. Nel gruppo B i livelli di pentosidina plasmatica erano pari a  $838,7 \pm 41,9$  pmol/ml, quelli di free-pentosidina erano  $14,7 \pm 7,7$  pmol/ml; nel gruppo C la pentosidina plasmatica era  $1126,6 \pm 406$  pmol/mol, la free-pentosidina era  $33,2 \pm 18,2$  pmol/ml.

Tra i pazienti affetti da ESRD abbiamo notato delle differenze tra i livelli degli AGE studiati. Nei pazienti sottoposti a CAPD i livelli di pentosidina erano più bassi rispetto ai pazienti in HD. Durante una seduta di dialisi peritoneale esiste infatti un passaggio di proteine plasmatiche e quindi di pentosidina attraverso la membrana peritoneale, durante una seduta di HD è invece privilegiato il passaggio di molecole a più basso peso molecolare. Nei pazienti in CAPD si può quindi ipotizzare un maggiore turn-over proteico che rallenta l'accumulo di prodotti di glicazione avanzata.

#### Dosi moderate di alcol migliorano la tolleranza al glucosio: evidenze dalla cinetica combinata di glucosio e lattato

A. Avogaro, L. Gottardo, S. de Kreutzenberg, A. Tiengo, G. Pacini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale e LADSEB CNR, Padova

Un introito moderato di alcol (ETOH) si associa nella popolazione generale ad una significativa riduzione di eventi cardiovascolari. In questo studio abbiamo valutato gli effetti di una modesta dose di ETOH sotto forma di wodka (40 grammi in un periodo di tempo di 3 ore) sulle interazioni tra glucosio (G), insulina e lattato (L) durante una curva da carico endovenosa di glucosio (FSIGT) insulino-modificata (0,3 U/kg peso corporeo ev tra il 20° ed il 25° min.) in 9 volontari sani. Nello studio di controllo è stata somministrata acqua (C). Le cinetiche del G e di L sono state descritte usando un modello a due compartimenti proposto da Watanabe et al. (Watanabe et al. Diabetes 1995). La sensibilità all'insulina,  $S_i$ , era significativamente maggiore durante ETOH rispetto a C ( $2,49 \pm 0,52$  vs  $0,92 \pm 0,20 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}$ , C vs ETOH,  $p = 0,0391$ ). Non vi erano differenze nell'utilizzazione di glucosio non-insulino mediata ( $0,029 \pm 0,004$  vs  $0,033 \pm 0,004 \text{ min}^{-1}$ ). I livelli di L erano più elevati durante ETOH (Area sotto la curva [AUC] =  $201 \pm 16 \text{ mmol/l/240 min}$  vs  $123 \pm 23$ ,  $p = 0,0001$ ). L'analisi dinamica dei livelli di L mostrava una riduzione significativa della clearance di L ( $0,0016 \pm 0,0011 \text{ min}^{-1}$  vs  $0,0029 \pm 0,0002$ ,  $p = 0,0156$ ) mentre non si osservavano variazioni nella conversione frazionaria da G a L ( $0,0033 \pm 0,0012$  vs  $0,0031 \pm 0,0005 \text{ min}^{-1}$ ). ETOH riduceva significativamente sia i livelli basali di FFA plasmatici sia la loro concentrazione durante FSIGT: l'AUC degli FFA era significativamente ridotta ( $65 \pm 14 \text{ mmol/l}$  in 240 min vs  $109 \pm 17$ ,  $p = 0,0063$ ) ed inversamente correlata a  $S_i$  ( $r = 0,693$ ,  $p = 0,0029$ ). Le concentrazioni di C-peptide durante FSIGT durante ETOH e C risultavano simili.

**Conclusioni.** Le cinetiche di G ed L derivate da FSIGT dimostrano che dosi moderate di ETOH: (i) migliorano l'azione insulinica; (ii) riducono la clearance di L; (iii) non interferiscono con la secrezione  $\beta$ -cellulare. Dal momento che dosi moderate di ETOH svolgono una marcata azione antilipolitica, il miglioramento dell'azione insulinica svolto da ETOH può essere secondario ad una ridotta competizione tra substrati. Il presente studio suggerisce che l'assunzione di dosi moderate di ETOH possono avere un'azione favorevole dal punto di vista cardiovascolare e pertanto non devono essere negate.

#### L'insulina è causa di disfunzione endoteliale

S. Balzano, G. Arcaro, A. Cretti, S. Agus, E. Bonora, M. Muggeo, R.C. Bonadonna

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo e Divisione di Medicina Interna C, Università di Verona e Azienda Ospedaliera di Verona

L'insulino-resistenza (IR) è spessissimo associata a iperinsulinemia e viene considerata un fattore predisponente all'aterosclerosi. L'endotelio riveste un ruolo fondamentale nell'aterogenesi. Gli effetti *in vivo* dell'iperinsulinemia sulla funzione endoteliale delle arterie di conduttanza umana non sono mai stati valutati. Sono stati reclutati 25 soggetti giovani e sani per gli studi descritti di seguito. Nello studio A ( $n = 9$ ), i soggetti sono stati sottoposti a un esperimento di controllo temporale con infusione di fisiologica o a clamp euglicemico iperinsulinemico a basso dosaggio ( $1 \sim 110 \text{ pM}$ ) per 6 ore in giorni separati. Lo studio B ( $n = 5$ ) era identico allo studio A, con la differenza che il clamp euglicemico è stato eseguito a concentrazioni fisiologiche alte ( $1 \sim 440 \text{ pM}$ ) di insulina. Nello studio C ( $n = 7$ ), i soggetti sono stati sottoposti a 2 clamp euglicemici iperinsulinemici ( $1 \sim 110 \text{ pM}$ ) di 4 ore con o senza infusione concomitante di un anti-ossidante (vitamina C) in giorni separati. Nello studio D ( $n = 4$ ), sono stati eseguiti 2 esperimenti di controllo temporale con infusione di fisiologica con o senza infusione concomitante di vitamina C. In tutti gli studi, sia nel periodo basale sia durante le manovre sperimentali, sono state misurate mediante eco-doppler ad alta risoluzione la vasodilatazione endotelio-dipendente flusso-mediata e la vasodilatazione endotelio-indipendente indotta da nitroglicerina ( $0,3 \text{ mg}$  sublinguali) in due arterie di conduttanza, l'arteria femorale comune e l'arteria brachiale. L'iperinsulinemia in entrambi gli studi A e B ha completamente inibito la vasodilatazione endotelio-dipendente in entrambe le arterie ( $p < 0,01$  per entrambi i casi), lasciando intatta la vasodilatazione endotelio-indipendente. La vitamina C (studio C) riportava alla norma la vasodilatazione endotelio-dipendente inibita dall'insulina ( $p < 0,01$ ) in entrambe le arterie, senza influenzare la vasodilatazione endotelio-indipendente. La vitamina C non aveva alcun effetto sulla vasodilatazione endotelio-dipendente o -indipendente durante gli studi di controllo temporale (studio D). In conclusione, una modesta iperinsulinemia ( $\sim 110 \text{ pM}$ ), simile a quella riscontrata a digiuno negli stati di IR, inibisce completamente la vasodilatazione endotelio-dipendente nelle arterie di conduttanza, probabilmente mediante un aumento dello stress ossidativo nella parete vascolare. Questi dati potrebbero fornire una nuova base fisiopatologica alla relazione osservata negli studi epidemiologici fra IR/iperinsulinemia e aterosclerosi.

#### Incidenza e prevalenza di complicanze acute e croniche in una popolazione ambulatoriale di diabetici di tipo 1. Relazione con i principali fattori di rischio

S. Brocco, B. Bonsembiante, M.L. Contin, D. Crazzolaro, M.C. Crepaldi, G. Guarneri, M.T. Lavagnini, A. Maran, M. Vedovato, A. Tiengo, D. Bruttomesso

Divisione di Malattie del Metabolismo e Servizio di Diabetologia, Università di Padova

Il controllo glicemico è un obiettivo primario nel prevenire l'insorgenza e nel rallentare la progressione delle complicanze croniche del diabete. Un mezzo per ottimizzare il controllo glicemico è la terapia insulinica intensiva.

In una coorte di pazienti diabetici di tipo 1 in terapia intensiva, abbiamo valutato l'incidenza e la prevalenza di complicanze acute e croniche e la loro associazione con i principali fattori di rischio.

Sono stati valutati 323 pazienti (170 M/153 F). L'età media era di  $40,5 \pm 14$  anni, il BMI di  $24,2 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ , la durata di malattia pari a  $19,5 \pm 12,1$  (M  $\pm$  DS). L'87% dei pazienti era in terapia con multiple iniezioni giornaliere di insulina, il 13% con microinfusore.

L'HbA<sub>1c</sub> media è risultata pari a  $8,5 \pm 1,4\%$ . Solo il 20% dei pazienti aveva una HbA<sub>1c</sub> < 7,4%, il 60% > 8,1%. La retinopatia aveva una pre-

valenza del 43,1%, la nefropatia del 18%, la neuropatia periferica del 55,7%, la neuropatia autonoma dell'8,7%, la macrovasculopatia del 6,8%. Solo l'1,2% dei pazienti presentava problemi di "piede diabetico". I pazienti con 1 o più complicanze presentavano, rispetto ai non complicati, valori più elevati di PAO sistolica ( $p < 0,01$ ), di colesterolo totale ( $p < 0,01$ ), di trigliceridi ( $p < 0,01$ ), di HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,01$ ), di durata di malattia ( $p < 0,01$ ). Solo il controllo glicemico e la durata di malattia correlavano in modo causale con la presenza di complicanze ( $p < 0,01$ ).

L'incidenza di ipoglicemia grave e di chetoacidosi era pari a 0,04/epidemiologia/anno/paziente. Nell'arco di 5 anni l'incidenza cumulativa di retinopatia, era pari a 25%, di microalbuminuria pari a 11,3%. I pazienti che svilupparono complicanze mostravano mediamente un controllo glicemico peggiore ed una durata di malattia superiore rispetto ai pazienti che non svilupparono complicanze ( $p < 0,01$ ).

I nostri dati confermano la stretta correlazione esistente tra iperglicemia e complicanze ed evidenziano che, nonostante la terapia insulinica intensiva, il controllo glicemico ottimale interessa ancora una percentuale troppo bassa di pazienti.

#### **L'elevata instabilità glicemica si associa ad aumentati valori di P-selectin nel diabete tipo 2**

E. Brun\*, G. Zoppini\*\*, C. Zamboni\*\*, E. Bonora\*\*, M. Muggeo\*\*

\*Divisione di Malattie del Metabolismo, Ospedale Civile di Vicenza;

\*\*Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Verona

Abbiamo osservato che l'instabilità glicemica è un predittore indipendente di mortalità nel diabete tipo 2, specie per la mortalità cardiovascolare. Recentemente è emerso il concetto che numerosi markers di infiammazione e di funzione endoteliale sono associati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Essi includono: 1) proteine della fase acuta; 2) molecole di adesione; 3) markers di fibrinolisi; 4) markers di funzione endoteliale.

Studi *in vitro* hanno mostrato che variazioni rapide della glicemia inducono danni cellulari di entità maggiore di una concentrazione stabile di glucosio, in particolare sui periciti retinici e sulle cellule tubulo-interstiziali renali.

Lo scopo del presente studio è stato di valutare se l'instabilità glicemica è associata ad un aumento delle molecole di adesione nel diabete tipo 2. Sono stati selezionati 25 pazienti non complicati (13 M, 12 F), con età di  $61 \pm 4$  anni, non fumatori e senza evidenze cliniche di malattie cardiovascolari (valutate tramite esame obiettivo, ABI, ecodoppler carotideo). 14 soggetti avevano glicemie stabili in 6 anni (1995-2000), definite da un CV-FPG (coefficiente di variazione della glicemia a digiuno)  $\leq 10\%$ , mentre 11 con un CV-FPG  $\geq 25\%$ . I 2 gruppi di pazienti erano comparabili per età, sesso, durata del diabete, BMI, LDL-colesterolo, trigliceridi e pressione arteriosa.

I pazienti con instabilità glicemica avevano valori statisticamente maggiori di glicemia media (M-FPG) ( $183 \pm 43$  vs  $157 \pm 17$  mg/dl,  $p = 0,01$ ), ed erano più frequentemente trattati con insulina.

Nell'analisi di covarianza, dopo aver aggiustato per M-FPG, i valori di P-selectin erano significativamente maggiori ( $p = 0,03$ ) nei soggetti con glicemie instabili. E-selectin, ICAM-1, VCAM erano più elevati nel gruppo ad alta instabilità glicemica, ma solo ICAM-1 arrivava alla significatività statistica ( $p = 0,07$ ).

In conclusione, in questo campione selezionato di pazienti diabetici, una elevata instabilità glicemica sembra essere associata ad una disfunzione endoteliale, che può aumentare il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare.

#### **Terapia con microinfusore nella Regione Veneto: efficacia, accettabilità e impatto sulla qualità della vita**

D. Bruttomesso, A. Pianta, E. Scaldaferrì, L. Lora, G. Guarneri, A. Mongillo, R. Gennaro, M. Miola, M. Moretti, L. Confortin, G.P. Beltramello, E. Casiglia, A. Tiengo

Divisione di Malattie del Metabolismo e Servizio di Diabetologia, Università di Padova

La somministrazione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusore (CSII) migliora il controllo metabolico nel diabete di tipo 1, ma il suo impatto sulla vita di tutti i giorni rimane ancora da definire.

Noi abbiamo valutato retrospettivamente l'efficacia, l'accettabilità e l'impatto sulla qualità di vita della CSII in 138 pazienti diabetici di tipo della Regione Veneto, trattati con CSII per  $7,4 \pm 0,4$  anni.

L'emoglobina glicosilata si è ridotta significativamente già nel primo anno di terapia ( $9,30 \pm 2\%$  vs  $7,9 \pm 0,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ) e questo miglioramento si è mantenuto nel corso degli anni (10° anno =  $7,96 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,015$ ). Parallelamente si sono ridotti gli eventi ipoglicemici gravi ( $0,31 \pm 0,07$ /anno vs  $0,09 \pm 0,02$ ,  $p < 0,003$ ) e gli episodi chetoacidotici ( $0,41 \pm 0,12$ /anno vs  $0,11 \pm 0,03$ ,  $p < 0,013$ ). Il fabbisogno insulinico giornaliero si è ridotto dopo il primo anno di terapia ( $49 \pm 1$  vs  $42 \pm 2$  U/die,  $p < 0,0015$ ) senza ulteriori modifiche. Anche il numero di visite ambulatoriali e di ricoveri ospedalieri per anno è diminuito significativamente (rispettivamente  $8,1 \pm 0,4$  vs  $5,9 \pm 0,4$ ,  $p < 0,003$  e  $0,52 \pm 0,06$  vs  $0,23 \pm 0,06$ ,  $p < 0,0015$ ). Questi cambiamenti si associavano ad un progressivo aumento del peso corporeo ( $p < 0,05$ ). Le infezioni in sede di infusione, pari a  $0,2 \pm 0,04$  infezioni/paziente/per anno, sono state di entità lieve nel 72% dei casi, moderata nel 18% dei casi, severa nel 10% dei casi. Tra i vantaggi della terapia con microinfusore i pazienti hanno riferito un miglior controllo metabolico (71%), un maggior benessere (41%) e più libertà (40%). La qualità di vita, analizzata con il DQOL dopo 7 anni di CSII, è risultata buona: (score pari a  $73,0 \pm 1,8$  su una scala da 0 (minimo) a 100 (massimo)).

La nostra analisi retrospettiva suggerisce che nei pazienti diabetici di tipo 1 il trattamento con microinfusore migliora sia a breve che a lungo termine l'equilibrio glicemico medio, riduce in maniera significativa gli episodi di ipoglicemia grave e di chetoacidosi, è ben accettata dai pazienti, permette una buona qualità di vita con una riduzione del numero di visite ambulatoriali e ricoveri ospedalieri.

#### **Micro- e macroangiopatia: analisi in una popolazione affetta da diabete mellito tipo 2**

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

Divisione Medicina Prima-Ospedale Bolzano; \*Laboratorio Biochimica Clinica Ospedale Bolzano; °Osservatorio Epidemiologico, Provincia Autonoma di Bolzano

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza della arteriopatia ostruttiva cronica periferica (AOCP) in soggetti diabetici tipo 2 (DM2) e la eventuale correlazione con la retinopatia diabetica (RD), la nefropatia diabetica (ND) e il compenso metabolico. In 150 soggetti affetti da DM2, abbiamo valutato la presenza di AOCP nelle arterie degli arti inferiori mediante metodica Doppler e l'indice di resistenza (RI) delle arterie intrarenali mediante eco-color Doppler. In base alla presenza o assenza di AOCP, i soggetti sono stati suddivisi in 2 gruppi (Gr0=assenza; Gr1 = presenza). L'AOCP valutata mediante indagine Doppler, era pre-

sente in 46 soggetti (30,7% Gr1) e assente in 104 soggetti (69,3%, Gr0). La durata media di malattia diabetica per lo sviluppo di AOCF era di  $14,93 \pm 8,04$  anni. Il confronto fra i 2 gruppi evidenziava differenze significative riguardo a: durata del diabete ( $9,46 \pm 6,66$  anni Gr vs  $14,93 \pm 8,4$  anni Gr1;  $p = 0,000$ ),  $HbA_{1c}$  ( $8,7 \pm 1,69\%$  Gr0 vs  $9,56 \pm 1,75\%$  Gr1;  $p = 0,005$ ), clearance delle creatinina ( $104 \pm 3,18$  Gr0 vs  $92 \pm 32,97$  Gr1;  $p = 0,045$ ), cistatina C ( $1,01 \pm 0,36$  Gr0 vs  $1,23 \pm 0,4$ ;  $p = 0,001$ ), alfa1-microglobulina ( $14,79 \pm 17,15$  Gr0 vs  $21,5 \pm 18,29$  Gr1;  $p = 0,032$ ). Inoltre c'era una correlazione positiva fra AOCF e presenza di albuminuria (14,3% dei soggetti con assenza di microalbuminuria; 28,9% dei soggetti con microalbuminuria; 51,1% dei soggetti con macroalbuminuria). L'RI presentava differenze significative nei 2 gruppi: il valore medio nel Gr1 era di 0,75 e l'84,4% dei soggetti presentava un valore patologico. La retinopatia diabetica era correlata positivamente con AOCF (25,55% Gr0 vs 62,8% Gr1).

**Conclusioni.** L'AOCF nei soggetti diabetici è correlata con la durata di malattia diabetica e non all'età dei soggetti. I pazienti che presentano un RI patologico o una retinopatia diabetica o una nefropatia anche iniziale, hanno un maggior rischio di AOCF. L'ipertensione arteriosa non sembra influenzare in modo determinante la comparsa di AOCF. La presenza di un RI patologico in soggetti con AOCF, RD e ND, ci fa ipotizzare che l'RI, misurato a livello delle arterie intrarenali, non rappresenti esclusivamente la compromissione del compartimento vascolare renale, ma possa anche essere un indice di compromissione vascolare diabetica generalizzata sia a livello di micro- che di macroangiopatia.

#### Cinetica di LDL- e VLDL-Apo B nel diabete di tipo 2 con differente grado di proteinuria

A. Coracina, D. Valbusa, M. Zanetti, R. Barazzoni, E. Kiwanuka, M. Vettore, C. Gabelli, P. Tessari

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

La proteinuria rappresenta un importante fattore di rischio per arteriosclerosi, e si associa ad alterazioni del metabolismo delle lipoproteine in senso aterogenico. I meccanismi che portano all'iperlipidemia (ipertrigliceridemia) in presenza di proteinuria non sono noti.

**Scopi dello studio.** 1) Determinare la velocità di sintesi frazionata (FSR) di LDL- e di VLDL- Apo B 100 in soggetti affetti da diabete di tipo 2 (T2DM) e di differente grado di albuminuria (normo-, NA; micro-, MI; e macro-, MA, albuminuria) in confronto a soggetti normali. 2) Valutare se, a parità di proteinuria, la presenza o l'assenza di diabete mellito determini differenze nella FSR di LDL- e VLDL-Apo B 100: a tale scopo, sono stati studiati dei soggetti con sindrome nefrosica non diabetica. La FSR di Apo B è stata determinata mediante l'infusione continua di  $^{13}C$ -leucina. Apo B 100 nelle frazioni lipoproteiche è stata isolata mediante ultracentrifugazione, SDS-Page (VLDL) e estrazione con n-butanolo/isopropilalcol (LDL). L'arricchimento isotopico della  $^{13}C$ -leucina in VLDL-Apo B 100 è stato misurato mediante Gas-Cromatografia-Spettrometria di Massa (GC-MS), mentre quello in LDL-Apo B 100 mediante Gas-Cromatografia-Spettrometria di Massa a Rapporto Isotopico (GC-IR-MS). La FSR di VLDL-Apo B 100 è stata calcolata mediante un modello mono-esponenziale, quella di LDL-Apo B 100 mediante un modello lineare. La concentrazione dei trigliceridi era aumentata ( $p < 0,05$ ) solo nei soggetti con macroproteinuria (T2DM-MA:  $2,2 \pm 0,4$ ; Nefrosici:  $2,5 \pm 0,5$ ; Controlli:  $1,3 \pm 0,2$  mmol/L). Nei pazienti con T2DM, la FSR di VLDL-Apo B 100 era normale nei NA ( $14,9 \pm 3,6$  pools/die, vs  $14,2 \pm 3,6$  nei controlli), e si riduceva con il progredire della proteinuria (MI:  $9,5 \pm 1,1$ ; MA:  $4,6 \pm 1,1$  pools/die,  $p < 0,05$ ). Anche la FSR di LDL-Apo B 100 era normale nei NA ( $21,4 \pm 10,5$  vs  $22,9 \pm 2,2$  pools/die nei controlli), e tendeva a ridursi, anche se in misu-

ra minore e non significativa, nei MI ( $16,5 \pm 4$ ) e nei MA ( $15,3 \pm 4,5$  pools/die). Nei nefrosici, la FSR di VLDL-Apo B 100 era ridotta del 50% ( $6,7 \pm 0,7$  pools/die) rispetto ai controlli ( $p < 0,03$ ), quella di LDL-Apo B 100 del 20% ( $16,7 \pm 4,6$ ,  $p = NS$ ). In conclusione, l'ipertrigliceridemia presente nei soggetti proteinurici non si associa ad un aumento, ma al contrario ad una riduzione, della FSR di Apo B 100. È probabile, quindi, che l'ipertrigliceridemia dei pazienti proteinurici sia associata ad una ridotta rimozione di Apo B 100. Le alterazioni indotte dalla proteinuria non sembrano modificate dalla presenza/assenza di T2DM.

#### Effetto dell'iperinsulinemia in condizioni di euglicemia ed eu-aminoacidemia sulla sintesi di fibrinogeno nel diabete mellito tipo 2

M. Cristini, E. Kiwanuka, R. Barazzoni, M. Zanetti, D. Valbusa, M. Vettore, P. Tessari

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

La concentrazione di fibrinogeno è aumentata nel diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e costituisce un importante fattore di rischio cardiovascolare. La genesi dell'iperfibrinogenemia nel T2DM non è del tutto nota. In tali pazienti in condizioni basali, abbiamo dimostrato una normale sintesi frazionata (FSR) di fibrinogeno ma una aumentata sintesi assoluta (ASR). Nel soggetto normale, l'insulina inibisce (clamp euglicemico, iperinsulinemico, ipo-aminoacidemico) la FSR del fibrinogeno. Perciò l'insulino-resistenza del T2DM potrebbe associarsi ad una ridotta inibizione della sintesi di fibrinogeno. Per testare tale ipotesi, abbiamo misurato la FSR del fibrinogeno mediante metodologie isotopiche sia in condizioni basali (3 ore) che durante clamp iperinsulinemico euglicemico per 4 ore, in 8 soggetti con T2DM ed in 8 soggetti normali di controllo (C). Le concentrazioni degli aminoacidi sono state mantenute ai valori basali mediante un'infusione esogena calibrata, per non perturbare il pool plasmatico degli stessi in corso di iperinsulinemia.

Nello stato basale, le concentrazioni di fibrinogeno nei soggetti diabetici ( $363 \pm 42$  mg/dL) erano aumentate ( $p < 0,04$ ) nei confronti dei controlli ( $262 \pm 12$ ). La FSR del fibrinogeno non era differente tra T2DM ( $24,1 \pm 3,5\%$ /die) e C ( $21,1 \pm 2,1$ ). In corso di clamp, nei soggetti con T2DM la FSR di fibrinogeno è aumentata rispetto al basale ( $p < 0,02$ ) a  $35,1 \pm 4,2\%$ /die, mentre nei C non si è modificata ( $21,9 \pm 2,7$ ). Abbiamo trovato una correlazione negativa tra l'utilizzazione di glucosio insulino mediata e l'aumento della FSR di fibrinogeno ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,025$ ).

Riassumendo: 1) in soggetti con diabete mellito di tipo 2 l'iperinsulinemia fisiologica in presenza di euglicemia ed eu-aminoacidemia non inibisce, bensì stimola la sintesi frazionata del fibrinogeno. 2) Nei soggetti normali, il clamp iperinsulinemico, euglicemico ed eu-aminoacidemico non inibisce la sintesi di fibrinogeno, a differenza del clamp ipo-aminoacidemico. In conclusione, nel diabete di tipo 2 l'esposizione a livelli fisiologici di insulina può aumentare in modo anomalo la sintesi frazionata del fibrinogeno e contribuire quindi all'iperfibrinogenemia. L'aumento della FSR di fibrinogeno nel T2DM potrebbe essere associato all'insulino-resistenza. Il mantenimento o meno dell'eu-aminoacidemia in corso di clamp iperinsulinemico-euglicemico nel soggetto normale può modulare differenzialmente la FSR del fibrinogeno.

#### Storia naturale della amputazione di 1° raggio nel paziente diabetico: studio prospettico di coorte

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

Servizio di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Unità per la diagnosi ed il trattamento del Piede Diabetico, Casa di Cura Villa Berica Vicenza

Attualmente in letteratura non esiste una uniformità di vedute sul livello di amputazione nei quadri di gangrena localizzata al 1° raggio. Secondo molti Autori, soprattutto Anglosassoni, nelle lesioni di grado Wagner 3 e 4 del 1° raggio sarebbe forte l'indicazione alla amputazione transmetatarsale. Al trattamento più conservativo, consistente nella demolizione selettiva del 1° raggio, viene infatti associato un elevato rischio di ulcerazione cosiddetta "di trasferimento" sui raggi vicini. Abbiamo prospetticamente seguito una coorte di pazienti diabetici sottoposti consecutivamente presso la nostra Unità ad amputazione del 1° raggio dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2000. Abbiamo trattato con tale approccio 32 pazienti (23 M/9 F) con lesioni Wagner 3 (17 pazienti) e Wagner 4 (15 pazienti). La HbA<sub>1c</sub> media al momento dell'intervento era  $7,67 \pm 0,98\%$ . 28 pazienti sono stati inviati a rivascolarizzazione endoluminale o by pass per un quadro di ischemia critica. La TcPO<sub>2</sub> media, misurata in sede metatarsale, prima dell'intervento di amputazione era  $41,31 \pm 8,42$  mmHg. Tutti i pazienti sono stati trattati con apparecchio di scarico o calzatura temporanea in fase post-chirurgica. Tutti i pazienti dopo la guarigione sono stati avviati a trattamento di prevenzione secondaria con adozione di ortesi su calco e calzature a suola rigida. Tutti i pazienti sono stati inseriti in un programma di prevenzione secondaria che prevedeva controlli periodici (settimanali nel primo mese, quindicinali nel secondo mese e quindi mensili) e applicazione di programmi di educazione. Il follow-up medio è attualmente di  $12,71 \pm 3,34$  mesi. In tale periodo 3/32 pazienti hanno sviluppato lesioni ulcerative sul 2° o 3° raggio (apice del dito-testa metatarso) omolaterale al trattamento amputativo e 2/32 pazienti ha sviluppato una lesione controlaterale. Le nuove ulcerazioni erano di grado Wagner 1 (3 pz) Wagner 2 (1 pz) Wagner 3 (1 pz). Tutte le nuove lesioni sono guarite con terapia locale e revisione della calzatura eccetto la lesione Wagner 3 che ha reso necessaria amputazione della falange distale sec. Syme.

Nella nostra casistica l'amputazione del 1° raggio è una procedura sicura e gravata da minimi rischi di recidiva a patto che il paziente venga inserito in un programma di follow-up intensivo che preveda anche un appropriato trattamento ortesico.

#### **Disfunzione erettile nel diabetico: il profilo di efficacia del sildenafil appare nettamente superiore a quello dell'apomorfina.**

C. De Riva

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

La disfunzione erettile (DE) costituisce una delle principali complicanze del maschio affetto da diabete mellito. Con l'aiuto del questionario IIEF-5 (target a 21 punti) rivolto a 500 pazienti maschi di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, non altrimenti selezionati, i dati di prevalenza nel ns. Centro si assestano al 40%. A 200 di questi soggetti è stato chiesto di provare l'apomorfina o il sildenafil. Erano inclusi soggetti con partner fissa, non noti come coronaropatici, senza controindicazioni clinicamente evidenti all'uso di tali farmaci, motivati alla terapia della DE. I soggetti sono stati istruiti all'uso dei farmaci: in particolare è stato consegnato loro, scegliendo con criterio casuale una compressa di apomorfina 2 mg (Gruppo Apo - GA n = 100) o una compressa di sildenafil da 50 mg (Gruppo sildenafil - GS n = 100) e spiegate nel dettaglio le modalità di assunzione e di azione dei singoli farmaci. Essi ricompilavano il questionario dopo aver assunto il farmaco. Nel caso

di insoddisfazione ai soggetti venivano consegnate altre compresse, rispettivamente di apomorfina 3 mg ai GA (GA1) o sildenafil 100 mg ai GS (GS1). Analogamente, il livello di soddisfazione era così rivalutato. A distanza di 15 gg. i gruppi venivano crossati ripartendo con il dosaggio minimo di entrambi i farmaci ed i gruppi denominati GAS e GSA e, con dosaggio raddoppiato, GAS1 e GSA1. A tutti i soggetti era chiesto di eseguire una glicemia capillare al momento dell'assunzione del farmaco. 2 pz hanno segnalato cefalea con apomorfina 3 mg, 6 pz. hanno segnalato cefalea con sildenafil 100 mg. ed 1 con sildenafil 50 mg, 3 pz hanno segnalato visione offuscata con sildenafil 100 mg., 1 pz ha segnalato nausea con apomorfina 3 mg. Nessuno dei sintomi sopra riportati ha impedito la prosecuzione di un eventuale rapporto sessuale.

Il livello di soddisfazione (punteggio > 21 in IIEF-5) era pari a 8/100 in GA e 27/100 in GS, pari a 7/92 in GA1 e 36/72 in GS1, successivamente pari a 30/100 in GAS e 7/100 in GSA, pari a 37/70 in GAS1 e 9/93 in GSA1.

Complessivamente l'apomorfina a dosaggio di 2 mg risulta soggettivamente efficace in 15 casi su 200 ed in 7 casi su 185 con dosaggio a 3 mg; il sildenafil a dosaggio di 50 mg risulta efficace in 57 casi su 200 ed in 73 casi su 142 con dosaggio di 100 mg.

Il profilo di efficacia del sildenafil ricalca i dati già noti con indicazione all'uso del dosaggio pieno (100 mg). La bassa efficacia dell'apomorfina nei diabetici è correlabile al profilo farmacologico della stessa che coinvolge principalmente meccanismi centrali.

#### **Il trattamento precoce della sindrome metabolica riduce la morbidità e mortalità coronarica nel diabete di tipo 2: 10 anni di follow-up**

C. De Riva, F. Virgili

U.O. Malattie Endocrine e Metaboliche - Ospedale Civile Umberto I° Mestre, Venezia

Nel 1985 è stato avviato un programma di prevenzione primaria nei confronti della malattia cardiovascolare articolato sul trattamento farmacologico, di tutte le variabili metaboliche note come fattori di rischio. L'obiettivo era di stimare se, durante un periodo di 10 anni, tale approccio comportava una riduzione dell'incidenza di eventi coronarici maggiori.

**Materiali e metodi.** Tra il 1985 ed il 1990 sono stati arruolati tutti i pazienti all'esordio clinico di diabete mellito tipo 2: 401 maschi e 285 femmine. Esclusi i soggetti con complicanze accertate e/o patologie maggiori erano eligibili 497 pazienti (296 m, 201 f) poi divisi in 2 gruppi: 1) diabetici in prevenzione (GDP) (n = 250, 150 m, 100 f; età media  $60 \pm 10$ , range 38-74); 2) diabetici-controllo (GDC) (n = 247, 147 m, 97 f; età media  $58 \pm 8$ , range 43-72). GDP è stato posto in trattamento dietetico ai fini del raggiungimento del peso corporeo ideale (BMI) e, se necessario, in trattamento con antidiabetici orali, ipotensivi, ipolipemizzanti, inibitori della xantina-ossidasi, ai fini di ottenere in un tempo inferiore a 12 mesi valori di HbA<sub>1c</sub> < 7,5%, PAO < 140/80 mmHg, colesterolo totale < 200 mg/dL successivamente modificato con target di LDL-colesterolo < 160 mg/dL, Trigliceridi < 180 mg/dL, uricemia < 7,0 mg/dL, inoltre a tutti i GDP è stato somministrato un antiaggregante piastrinico. GDC è stato posto in trattamento dietetico ai fini del raggiungimento del peso corporeo ideale (BMI) e, se necessario, in trattamento con antidiabetici. Dopo 12 mesi erano reclutati 240 pz in GDP (142 m e 98 f) e 243 pz in GDC (144 m e 99 f). Le valutazioni erano eseguite ogni 6 mesi per assetto lipidico, glicemia, HbA<sub>1c</sub>. Al termine d'ogni anno di reclutamento venivano eseguiti ECG, Ecocardiogramma, Doppler CW o Ecocolor Doppler arti

inferiori e TSA, microalbuminuria, fz. renale e fundus oculi e stimata nei 2 gruppi la comparsa di eventi coronarici maggiori (angina e/o infarto).

**Risultati.** A 10 anni: in GDP 18 pz deceduti per malattia non coronarica. 191 pz erano valutabili ai fini dell'end-point primario: 9 risultavano gravati da uno o più eventi coronarici con 3 decessi correlabili; 182 erano ancora indenni da coronaropatia: tra questi 165 risultavano clinicamente stazionari rispetto al momento del reclutamento, mentre si registravano 12 casi di retinopatia diabetica background o proliferante (RD); 4 casi di arteriopatia obliterante arti inferiori (ACOP) (Fontaine II°-III°) senza evidenza di lesioni trofiche cutanee; 11 casi di proteinuria/24 h indicativa di nefropatia (in 4 casi anche con creatinina > 1,2 mg/dL); 2 casi di ictus cerebri con successivo recupero funzionale. In GDC 22 pz erano deceduti per malattia non coronarica; 197 erano valutabili in ragione dell'end-point primario: 29 risultavano gravati da uno o più eventi coronarici con un totale di 15 decessi correlabili; 168 erano ancora indenni da coronaropatia: tra questi 138 risultavano clinicamente stazionari rispetto al momento del reclutamento; 10 casi di RD; 18 casi di ACOP senza evidenza di lesioni trofiche cutanee; 8 casi di proteinuria/24 h indicativa di nefropatia (in 4 casi con creatinina > 1,2 mg/dL); 14 avevano sopportato uno o più episodi di TIA e/o ictus cerebri con esiti (n = 8) o successivo recupero funzionale (n = 6). I parametri metabolici valutati come media  $\pm$  SD al termine dei 10 anni o calcolati al momento dell'evento coronarico mostrano in GDP (191 pz) vs GDC (197 pz): BMI  $27 \pm 2$  vs  $28 \pm 3$ , p=n.s.; HbA<sub>1c</sub>  $7,2 \pm 0,6$  vs  $7,2 \pm 0,5$ , p = n.s.; PAOS  $13,5 \pm 9$  vs  $15,1 \pm 11$  mmhg p<0,01, PAOD  $73 \pm 5$  vs  $72 \pm 7$  mmhg p=n.s.; colesterolo totale  $178 \pm 13$  vs  $218 \pm 22$  mg/dl p<0,01 con LDL (calcolata dal 5° anno di studio) pari a  $133 \pm 10$  vs  $180 \pm 12$ , p<0,01; trigliceridi  $183 \pm 15$  vs  $244 \pm 20$  mg/dl p<0,01; uricemia  $5,3 \pm 0,5$  vs  $5,2 \pm 0,9$  mg/dL p=n.s.; fibrinogeno  $200 \pm 31$  vs  $219 \pm 26$  mg/dL p = n.s.

**Discussione.** I risultati esprimono una riduzione della morbilità e mortalità coronarica nei soggetti avviati, fin dall'esordio di diabete, ad uno schema di politerapia che prevedesse un adeguato controllo di tutti i fattori di rischio coronarico. Non è diversa la mortalità non-coronarica nei 2 gruppi, mentre non è evidente una riduzione complessiva in GDP delle complicanze micro-angiopatiche. La mancanza di significatività statistica di HbA<sub>1c</sub> e di BMI non permette di quantificare il rischio relativo di coronaropatia legato al diabete mellito e/o al BMI. Più pesante, in termini di impatto preventivo, appare la riduzione del colesterolo totale e/o del colesterolo-LDL, dei trigliceridi e della pressione arteriosa sistolica. Pertanto il miglioramento/normalizzazione della sola glicemia e la riduzione/normalizzazione del BMI non consentono, nel diabetico, una riduzione dell'incidenza di coronaropatia.

#### Studio ultrasonografico dell'aterosclerosi carotidea nel diabete mellito e nella cardiopatia ischemica: evidenza di un simile danno aterosclerotico

S. Inchiostro, M. Dalfollo, A. Marzano, N. Citroni, S. Peccatori, D. Fait, G. De Venuto

Divisione di Medicina I° e Medicina Vascolare, Ospedale S. Chiara, Trento

I pazienti diabetici senza cardiopatia ischemica (CHD) hanno un rischio d'infarto miocardico (IMA) e di ictus paragonabile a quello di soggetti non diabetici che hanno già presentato un IMA. Poiché l'aterosclerosi carotidea è un importante indicatore di malattia aterosclerotica coronarica, abbiamo utilizzato l'ultrasonografia carotidea per verificare se soggetti affetti da diabete mellito (DM), in assenza di cardiopatia clinicamente nota (CVD), presentino un coinvolgi-

mento aterosclerotico carotideo simile a quello dei pazienti con CHD in assenza di DM. Utilizzando un ecografo HP 5500 SONOS con sonda da 7,5 MHz, sono stati studiati 782 soggetti d'età  $\geq$  55 anni ( $69,8 \pm 8,9$  anni), di cui 598 senza CVD né DM (Gruppo 1), 74 con DM senza CVD (Gruppo 2), 74 con CHD senza DM (Gruppo 3) e 36 con DM + CHD (Gruppo 4), afferiti consecutivamente presso il nostro ambulatorio di Medicina Vascolare. Sono state esaminate le arterie carotidi comuni, le biforcazioni e le carotidi interne, ricercando il maggior danno aterosclerotico, che è stato così quantificato: "assente": spessore dell'intima-media (IMT) < 0,9 mm; "ispessimento mio-intimale": IMT  $\geq$  0,9 e < 1,5 mm; "placca con stenosi < 50%": IMT  $\geq$  1,5 mm con picco di velocità sistolica < 125 cm/s; "placca con stenosi  $\geq$  50%": placca con picco di velocità sistolica  $\geq$  125 cm/s. La percentuale di pazienti che rientrava nelle due classi più avanzate di aterosclerosi carotidea era 67,7%, 83,8%, 79,7% e 91,7% dal Gruppo 1 al Gruppo 4, rispettivamente (p<0,05-0,001 Gruppo 1 vs i rimanenti). Rispetto al Gruppo 1, la prevalenza di pazienti del Gruppo 2 (4,1%, 6,4%, 13%, 14,8%, p = 0,0057), del Gruppo 3 (6%, 7,6%, 10,2%, 23,3%, p = 0,0007) e del Gruppo 4 (0%, 2%, 5,6%, 15,9%, p<0,0001) aumentava progressivamente dal grado di aterosclerosi carotidea definita "assente" alla presenza di "placca con stenosi  $\geq$  50%". Dopo correzione per età, sesso ed i convenzionali fattori di rischio di aterosclerosi, la progressione del danno aterosclerotico carotideo si associava significativamente ed in simil misura al Gruppo 2 (Odds Ratio [OR] 1,67 per trend [C.I. 95% 1,13-2,48], p = 0,01) ed al Gruppo 3 (OR 1,50 [C.I. 95% 1,03-2,18], p = 0,03), e, con un pattern additivo, al Gruppo 4 (OR 3,74 [C.I. 95% 2,00-7,02], p<0,001), rispetto al Gruppo 1. In conclusione: i pazienti con DM senza CVD presentano un grado di aterosclerosi carotidea paragonabile a quello rilevato in pazienti con CHD in assenza di DM e più avanzato rispetto ai soggetti senza DM e CVD; la coesistenza di DM e CHD esercita un effetto additivo sulla gravità di aterosclerosi carotidea.

#### Quali test non invasivi sono proponibili per la diagnosi di deficit erettile (DE) neurogeno? Analisi di 130 pazienti diabetici con differenti gradi di DE

M. Lamonica, G. Bax, F. Piarulli, D. Fedele

Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova, USL 16

**Introduzione.** Un recente studio ha dimostrato che l'88% (Int J Impot Res 11: 167-175 1999) circa dei diabetici con DE era affetto da una alterazione vascolare o neurologica. La probabilità di fare diagnosi di impotenza neurogena è del 39%. Attualmente non esiste accordo internazionale circa l'utilizzo di test non invasivi nella diagnosi di DE neurogeno.

**Scopi.** Studiare l'accordo diagnostico dei test autonomici e della VPT al piede e al pene con il gold standard della rigidometria computerizzata.

**Soggetti materiali e metodi.** Abbiamo studiato 130 diabetici tipo 2 affetti da diversi gradi di deficit erettile senza alterazioni vascolari (indice peno brachiale superiore a 0,85 a test con 10  $\mu$ g di Pge1 evocabili una discreta risposta erettile). Valutazione con Rigiscan per 3 notti consecutive; valutazione della VPT all'alluce e al glande e la batteria dei test cardiovascolari. Il deficit erettile è stato differenziato in grave (74 diabetici di età  $55 \pm 8,8$  e HbA<sub>1c</sub>  $8,4 \pm 1,5$ %; con erezioni non valide per il rapporto identificate con una rigidità all'apice <60%) e medio lieve (56 diabetici tipo 2 di età  $48 \pm 11$  e controllo metabolico  $7,9 \pm 1,2$  con erezioni ancora valide per il coito identificate da una rigidità all'apice > 60%). L'analisi statistica applicata è stata quella del t-test.

	Rigidità Apice%	N°	Media±DS
VPT ALSV	>60	56	13,8±7,8
	<60	74	16,3±9,6
VPT ALDV	>60	56	13,9±8
	<60	74	16,8±10
VPT PENE	>60	56	8,8±6,2
	<60	74	8,7±5,3
*Lying to standing	>60	56	1,19±,17
	<60	74	1,11±,10
**Expiration-inspiration	>60	56	1,30±,22
	<60	74	1,25±,14
Valsalva manouvre	>60	56	1,49±31
	<60	74	1,45±,29

**Risultati.** L'analisi della VPT in relazione con lo studio con il Rigiscan evidenzia come non vi sia differenza statisticamente significativa nei valori della sensibilità vibratoria tra i 2 gruppi nelle 2 sedi esaminate (alluce e apice del pene) mentre i test cardiovascolari hanno valori medi statisticamente diversi a livello dell'EI e del LS, ma non del test del Valsalva.

**Conclusioni.** Dai dati della letteratura e dalla nostra specifica esperienza è possibile concludere che i test che hanno più accordo con la rigidometria computerizzata e che sono proponibili in un approccio clinico puntuale al DE sono i test cardiovascolari. E specificatamente il lying to standing e l'expiration-inspiration test.

#### Outcome della gravidanza in donne diabetiche tipo 1 in terapia insulinica convenzionale intensiva e in terapia con pompa

M. Masin\*, A. Lapolla\*, M.G. Dalfrà\*, I. Piva\*\*, D. Bruttomesso\*\*\*, C. Crepaldi\*\*\*, C. Tortul°, M. Bertoldini°, A. Ruffati°, F. Capovilla\*, R. Toniato\*, D. Fedele\*

\*Dpt. di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O. Diabetologia, dietetica e nutrizione clinica, ULSS 16, Padova; \*\*\*Dpt. di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Malattie del ricambio, \*\*U.O. diabetologia Ospedale S. Bortolo, Az. ULSS6 Vicenza; °U.O.A. diabetologia, ASL Isontina Monfalcone (GO); °°Dpt. ostetricia ginecologia e riproduzione umana, Università di Padova

La gravidanza nelle donne con diabete pregestazionale tipo 1 è gravata ancor oggi da un'alta incidenza di malformazioni e complicanze materne e fetali, complicanze legate principalmente al controllo metabolico. Abbiamo voluto valutare, in un gruppo di donne con diabete tipo 1 del Triveneto, l'outcome delle gravidanze intercorse negli ultimi 10 anni e verificare eventuali differenze nel controllo metabolico fra pazienti in terapia insulinica convenzionale intensiva (S) ed in pompa per infusione continua sottocutanea (M). Sono state studiate 95 donne con diabete tipo 1 di età media  $30,6 \pm 4,9$  anni e di durata media di malattia  $12,7 \pm 8,9$  anni; 71 donne seguivano un trattamento insulinico convenzionale con 4 somministrazioni/die, 24 avevano iniziato o prima o durante il 1° trimestre di gravidanza un trattamento mediante pompa. Abbiamo valutato i seguenti parametri materni: età, durata di malattia, BMI pregravidico, glicemia a digiuno e post-prandiale pregravidica e al 1°, 2°, 3° trimestre; tali parametri non differiscono significativamente nei 2 gruppi. Le gravidanze hanno avuto il seguente esito: 6 aborti, il parto è avvenuto per via vaginale nel 37,5% in M e nel 23,8% in S, e per parto cesareo nel 62,5% in M e nel

76,2% in S. Morbilità materna: la preeclampsia era presente nel 13% delle gravide in trattamento con M e nell'8,3% delle S ( $p = ns$ ); l'ipertensione indotta dalla gravidanza si è riscontrata solo nel 5,5% delle S. Il polidramnios era parimenti presente nei 2 gruppi ( $M = 4,3\%/S = 4,2\%$ ). L'outcome fetale non ha evidenziato differenze significative nel peso dei neonati ( $M = 3365 \pm 698$  vs  $3404 \pm 758$   $p = ns$ ) e dell'indice ponderale ( $M = 2,85 \pm 0,38$  vs  $S = 2,90 \pm 0,76$ ); erano LGA il 39% di M vs il 44% di S ( $p = ns$ ) e SGA il 4,3% di M vs il 2,9% di S, la macrosomia (peso  $\geq 4$  kg) era presente nel 13% dei M e nel 23,5% dei S ( $p < 0,05$ ). Morbilità fetale: l'ipoglicemia ( $M = 13\%$  vs  $S = 12,5\%$ ); l'iperbilirubinemia ( $M = 4,3\%$  vs  $S = 8,3\%$ ); asfissia neonatale ( $M = 8,7\%$  vs  $S = 7\%$ ); di stress fetale ( $M = 4,3\%$  vs  $S = 5,6\%$ ); HMD ( $M = 4,3\%$  vs  $S = 2,8\%$ ). Si sono verificate 6 malformazioni, 2 nel gruppo M e 4 nel gruppo S, 1 feto è nato morto da parto gemellare nel gruppo S. I nostri dati indicano che in pazienti diabetiche tipo 1, in buon controllo metabolico, non si verificano outcome significativamente differenti fra le gravidanze trattate con terapia insulinica convenzionale e con pompa. Il controllo glicemico indipendentemente dalla modalità di trattamento influenza l'outcome della gravidanza nel diabete pregestazionale tipo 1.

#### La "percezione" della malattia diabetica nei ricoveri dell'ULSS 18 di Rovigo a partire dalla popolazione esposta a farmaci antidiabetici

G. Monesi, A. D'Etter\*, M. De Rosa\*\*, A. Ferrarese, L. Monesi\*, G. Tognoni\*

Diabetologia Ospedale di Rovigo; \*Istituto Mario Negri; \*\*CINECA, Bologna; Farmacia Ospedaliera, Rovigo

**Introduzione.** La disponibilità di banche di dati affidabili e gestibili con software permette la costruzione di profili epidemiologici di popolazioni. Il collegamento tra data-base diversi permette di incrociare le informazioni relative alla prescrizione con l'attribuzione ed identificazione di singoli pazienti e di seguirli così nei contatti con la struttura sanitaria anche durante il ricovero.

**Scopo del nostro lavoro.** Verificare la "presenza" del PZD nei ricoveri dell'Ulss 18 anno 2000 a partire dai dati di prescrizione di ADO e IS che identificano la popolazione diabetica dell'Ulss e valutare lo scostamento tra la coorte dei PZD identificati dalle prescrizioni e la identificazione degli stessi tramite le SDO al momento della dimissione dall'Ospedale. **Materiale e metodi.** Abbiamo utilizzato i dati di prescrizione extra-ospedaliera della Ulss 18 di Rovigo dell'anno 2000 organizzati secondo l'archivio CINECA a partire dalla classificazione ATC che identifica i pazienti in terapia antidiabetica (ADO e/o IS), ed abbiamo effettuato il linkage con l'archivio dei dati SDO dei pazienti dimessi dagli ospedali dell'Ulss di Rovigo, utilizzando il codice sanitario identificativo dei pazienti. L'analisi è stata condotta con il sistema RISS-H (Reporting by Intranet Statistical System) che permette un'analisi multilivello incrociando vari parametri, espressi con il linguaggio SAS.

**Risultati.** Le prescrizioni esaminate con codice identificativo dell'Ulss sono state 1.227.840 pari a 165.223 assistiti che identificano 8674 pazienti diabetici. Di questi 1961 (22,6%) sono stati ricoverati e solo 1173 sono stati "identificati-dimessi" come diabetici. Questi pazienti hanno generato 3424 SDO, che solo nel 50,9% riportano un codice di MD.

Le SDO di questi pazienti "non conosciuti come D" sono 1680, che contengono 4171 codici diagnosi. Ai primi 20 posti, con complessive 660 diagnosi, pari al 29% delle diagnosi complessive troviamo 280 codici di diagnosi relativi a CVD (42,4%), cataratta (14%) tumori (12%), 9% IRC, ipersonnia ed apnea notturna (8%), BPCO (4,5%), colecistectomia (4,5%), urologici (5%). Le aree funzionali interessate

a queste SDO in cui al PZD non viene riconosciuta la diagnosi di MD, considerando fino all'80% delle SDO, sono per il 40,9% di area medica, ed il 40% di area chirurgica.

Un dato di osservazione importante sulla percezione di MD è dato dai ricoveri ripetuti di PZD che nel 22,4% dei casi precede il codice di patologia diabetica nei ricoveri successivi.

**Discussione.** Questi dati evidenziano:

1) la possibilità del linkage tra le banche dati di prescrizione e quelle di ricovero;

2) la ridotta visibilità-percezione della malattia diabetica all'interno dell'Ospedale sia in area medica che chirurgica.

Questi dati esprimono comunque la Epidemiologia dei dati correnti ed amministrativamente utili, ed a partire da ciò si pone la necessità di proposte di percorsi specifici di diagnosi e terapia della malattia diabetica da parte del diabetologo.

### Le amputazioni maggiori (A.MAG) e minori degli arti inferiori, nei pazienti diabetici ricoverati in 9 ULSS venete

A. Nicolucci\*, G. Monesi

Gruppo collaborativo veneto Diabetologi, Ospedale di Rovigo; \*Consorzio Mario Negri Sud

Le complicanze cardiovascolari CVD rappresentano la più importante causa di morbidità e mortalità nel paziente diabetico (PZD). La valutazione della "domanda e dell'offerta" assistenziale collegata è fondamentale per percorsi diagnostico-terapeutici riconosciuti a livello programmatico. **Obiettivo.** Valutare "l'offerta assistenziale" a partire dalle SDO con diagnosi di A.MAG e A.MIN, in PZD di 9 Ulss (Rovigo, Vicenza, Treviso, Belluno, Legnago, Chioggia, Adria, Bassano, Arzignano), e identificare i parametri che ne definiscono il percorso diagnostico terapeutico al fine di caratterizzarlo.

**Materiali e metodi.** Nell'ambito del progetto Veneto di epidemiologia assistenziale le informazioni delle SDO sono state collegate ai dati sulle strutture ospedaliere, ai dati territoriali utilizzando il sistema RISS-H (Reporting Intranet Statistical System - Hospital) che consente di eseguire analisi multilivello, così da permettere la valutazione di ruoli ed associazioni tra effetti clinici e strutturali.

**Risultati.** Su 328.058 SDO (1999) 239 (0,07%) hanno diagnosi di A. MAG di cui 93 sono associate al Diabete (38,9%) con RR = 10,78, con età media di 73,9 nei D vs 76,3 nD, con una prevalenza di femmine (F) 54% sui maschi (M), ed una degenza media di 33,7 gg nei D vs 28 gg nei nD. Il RR per i M è 10 vs 0 delle F nella fascia d'età 50-59; il RR si quadruplica a 42 per le F nelle fasce d'età 60-69 calando invece a 6 quello per i M.

Delle 93 A.MAG il 2,2% avevano diagnosi associate di PVD e Neurop.; il 90,3% di PVD, 1,1% Neuropatia senza PVD, 6% DM non complicato. Le A.MIN sono 225 totali, di cui 111 in PZD (49%) con RR = 16,5 degenza media di 26,7 gg; età media 68,2. Dalle 111 A.MIN il 10,25% ha un codice di DM non complicato e una presenza di PVD dell'83% e 3% di osteite e neuropatia.

Nelle SDO che hanno diagnosi di PVD il 2,6 del totale ha anche un bypass; di cui il 91,4% nei PZ nD vs 8,6 nei PZD con differenze di approccio nelle Ulss considerate che va dal 15,9% vs 7,1%. La degenza totale (A.MIN + A.MAG) è 6094 gg/anno.

**Discussione.** Tali dati definiscono una patologia che per numerosità, RR, comorbidità, consumo di risorse, aree funzionali interessate, diversità di esposizione per classi d'età e sesso, diversità di esposizione nei vari ospedali, e nelle varie Ulss, pone la necessità di un percorso specifico diagnostico e terapeutico che esige una chiara scelta programmatica regionale e locale.

### Indagine retrospettiva e di follow-up in una popolazione diabetica ambulatoriale insulino e non insulino-dipendente

A. Pianta, A. Marangoni, G.F. Amore, M. Sambataro, G.P. Beltramello

Dip. di Medicina Generale, O.C. di Bassano del Grappa, Servizio di Diabetologia

È noto come nelle classi principali di diabete mellito; l'insulino- (ID) ed il non insulino-dipendente (NID), coesistono entità nosologiche ben distinte come il MODY, il LADA e le sindromi poliendocrine autoimmuni (SPA) di difficile riconoscimento specie in realtà ambulatoriali. Allo stesso modo, l'"esaurimento" più o meno precoce della  $\beta$ -cellula nella storia naturale del diabete tipo 2 ne condiziona il follow-up clinico e la gestione terapeutica.

**Scopo.** In occasione di una rivalutazione cartacea di pazienti più o meno da tempo afferenti presso il CAD di Bassano abbiamo voluto rivedere criticamente alcune diagnosi ed orientamenti terapeutici al fine di migliorare il controllo metabolico per la riduzione delle complicanze croniche.

**Soggetti.** 35 tipi 1 e 33 tipi 2 con paragonabile età anagrafica e di malattia nonché  $HbA_{1c} > 9\%$  sono stati sottoposti a glucagone test (GT) e, dove richiesto, a dosaggio autoanticorpale di ICA; anti GAD; anti IA2, anti surrene (S), anti microsomi e tireoglobulina (ATA), ed anti cellule parietali gastriche (APCA). La familiarità diretta (genitori e/o fratelli affetti) era maggiore nei tipi 2, minori gli anni complessivi di terapia insulinica.

**Risultati.** Nei 35 ID la diagnosi è stata confermata in 25 soggetti, di cui 9 in esordio attuale di malattia. Negli altri 10 soggetti, 4 sono risultati in analisi retrospettiva a lento esordio ma con età compresa tra 26 e 31 anni; 2 compatibili con dg di LADA, 4 con dg di SPA, di cui 2 con familiarità non accertata. Nei 33 NID la diagnosi è stata confermata in 24 soggetti di cui 4 in esordio attuale di malattia, 11 già insulino trattati di cui 3 in instabile profilo glicemico. Gli altri 9 soggetti sono stati inquadrati: 6 come possibili MODY, 1 con sdr dell'ovaio policistico, 2 con diabete secondario a pregressa pancreatica. L' $HbA_{1c}$  basale e dopo 3-6 mesi di follow-up era rispettivamente  $9,4 \pm 2,8$  e  $7,4 \pm 1,62$  ( $\% \pm DS$ ) negli ID ( $p=0,001$ );  $9,34 \pm 1,84$  e  $7,82 \pm 1,44$  nei NID (ns); durante GT il C-peptide basale e dopo 6 minuti era rispettivamente  $0,69 \pm 0,54$  e  $0,98 \pm 0,78$  (ng/ml  $\pm DS$ ) negli ID ( $p=0,0006$ );  $2,28 \pm 1,5$  e  $3,77 \pm 2,6$  nei NID (ns).

**Conclusioni.** 1) Gli strumenti di diagnosi per il diabete ID e NID a nostra disposizione in Ambulatorio spesso sono insufficienti per la protezione d'organo affetto e di quelli bersaglio; 2) il nostro follow up ambulatoriale conferma i risultati dei grossi trials clinici di intervento sul diabete ID e NID, nel quale ultimo si ravvede la maggiore difficoltà di controllo della  $HbA_{1c}$ ; 3) nel NID la maggiore insulinizzazione neutralizza la risposta secretoria della  $\beta$ -cellula al glucagone, rendendo superfluo l'uso come stimolo.

### Ruolo di azione e secrezione insulinica e della "glucose effectiveness" nel controllo glicemico del paziente con diabete di tipo 2

M. Trombetta, A. Cretti, L. Boselli, G. Targher, M. Muggeo, E. Bonora, R.C. Bonadonna

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Verona e Azienda Ospedaliera di Verona

Determinanti fondamentali dell'omeostasi del glucosio (G) sono la secrezione insulinica (I), l'azione dell'I sul metabolismo del G, e la "glucose effectiveness" (GE), cioè la capacità del G di stimolare la pro-

pria utilizzazione (U). La relazione di questi fattori con il controllo del G nel diabete di tipo 2 (DM2) non è nota nei dettagli. Abbiamo misurato in 38 (30 M/8 F) pazienti con DM2 (età:  $56 \pm 1$  anni; BMI:  $26,3 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>) in trattamento con sola dieta (7), o sulfoniluree (15), o sulfoniluree + biguanidi (16) sia l'insulino-resistenza della produzione endogena di G (IRGO:  $4,76 \pm 0,86$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$  di massa magra [FFM]), sia la sensibilità dell'U di G a I (IMGU:  $23,2 \pm 1,9$   $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$  FFM) durante clamp euglicemico iperinsulinemico ( $1 \sim 270$  pM con infusione di 3-<sup>3</sup>H-G). Inoltre, sono state misurate la GE ( $1,19 \pm 0,06$  ml/min/kg FFM) a I basale (mediante diluizione del 3-<sup>3</sup>H-G) e la "forza" secretoria della  $\beta$ -cellula ( $\beta$ -index:  $3,77 \pm 0,18$  pmol·min<sup>-2</sup>·m<sup>-2</sup> di superficie corporea), derivata da un'analisi con modello minimo delle curve di G/C-peptide durante un OGTT standard. Abbiamo esplorato le relazioni fra questi 4 determinanti dell'omeostasi del G e 3 parametri di controllo glicemico: HbA<sub>1c</sub> ( $6,5 \pm 0,2\%$ ), glicemia a digiuno (FPG:  $10,2 \pm 0,3$  mM) e glicemia 2 ore dopo OGTT (2H-PG:  $18,6 \pm 0,6$  mM), mediante analisi di regressione multipla. IRGO, IMGU e  $\beta$ -index, ma non GE, erano predittori significativi di HbA<sub>1c</sub> ( $p=0,046$ ,  $p=0,003$  e  $p=0,004$ , rispettivamente;  $R^2 = 0,58$ ) e di FPG ( $p=0,02$ ,  $p=0,002$  e  $p=0,02$ , rispettivamente;  $R^2 = 0,48$ ). D'altro canto, IRGO, GE e  $\beta$ -index, ma non IMGU, erano predittori statisticamente significativi di 2H-PG ( $p=0,02$ ,  $p=0,006$  e  $p=0,003$ , rispettivamente;  $R^2 = 0,59$ ), quantunque i ruoli relativi di IMGU e GE potrebbero essere influenzati dalla forte correlazione che li lega ( $r = 0,74$ ,  $p<0,01$ ). IRGO,  $\beta$ -index, e IMGU/GE "giustificavano" una proporzione rilevante della varianza di tutti e 3 gli indici di controllo del G (0,08-0,12 per IRGO, 0,11 - 0,22 per  $\beta$ -index; 0,15 - 0,27 per IMGU/GE). In conclusione, IRGO, IMGU (e/o GE) e la funzione  $\beta$ -cellulare sono ciascuno per proprio conto predittori del controllo del G nel DM2 non trattato con insulina. Il trattamento razionale di questo tipo di pazienti dovrebbe mirare a migliorare tutti e 4 i determinanti dell'omeostasi del G.

### Diabete insulino-dipendente, attività fisica, alpinismo: il progetto DISK 2002 (diabetici italiani sul Kilimangiaro)

M. Zolli, G. Corigliano\*, M.C. Brachi, I. Carpen, V. Casiraghi, A. Ghelardi, A. Ghelli, D. Miolo, P. Piccolo, M. Peruffo, M. Sormani, L. Tollin, M. Veronese

Servizio di Diabetologia, Reparto Medicina Ospedale di Mirano, ULSS 13, Regione Veneto (Primario Dr. V. Zambelli); \*Centro Antidiabetico A.I.D. Iripino s.r.l., Torrette di Mercogliano (AV)

L'attività fisica aerobica è considerata parte integrante della terapia del diabete mellito. Purtroppo nella pratica clinica ci si limita quasi sempre ad un generico e distratto consiglio applicato soltanto da pochi pazienti.

Nel diabete di tipo 1 l'attività fisica aerobica risulta di fondamentale importanza per vari motivi:

- 1) aumenta l'autostima e la fiducia in se stessi diventando strumento di autocoscienza.
  - 2) Facilita la socializzazione.
  - 3) Diminuisce il fabbisogno insulinico.
  - 4) Migliora notevolmente il controllo metabolico aumentando l'affinità della insulina esogena per i recettori e pare agisca con meccanismo insulino-indipendente aumentando la concentrazione di glut-4 a livello del tessuto muscolare striato.
- In particolare l'alpinismo presenta rispetto agli altri sport 2 vantaggi:
- a) avviene in ambienti di notevole bellezza paesaggistica determinando un benessere psichico e "spirituale".
  - b) La sua durata (6-8 ore di media al giorno) è più protratta nel tempo rispetto alle altre attività sportive.

Per dare un originale contributo al miglioramento della qualità della vita del diabetico abbiamo organizzato per il gennaio 2002 la prima spedizione italiana di alpinisti diabetici sul Kilimangiaro (5895 metri) in Tanzania. Parteciperanno 10 diabetici di tipo 1 di età variabile tra 32 e 54 anni, tutti i partecipanti sono esenti da complicanze micro- e macroangiopatiche e svolgono regolare attività sportiva. Alcuni di loro vanno considerati a tutti gli effetti dei veri e propri atleti. I valori di emoglobina glicata dei partecipanti variano tra il 6,2 e il 7,7%. Ci saranno tre responsabili Medici per le eventuali complicanze metaboliche. Durante la spedizione verranno testati reflattometri e potenziometri per valutare la loro affidabilità alle basse temperature a quote elevate, ed è prevista la possibilità di un monitoraggio glicemico continuo. La spedizione avrà anche un carattere umanitario, verranno infatti raccolti fondi e materiale diagnostico e terapeutico per gli sfortunati diabetici della Tanzania. Tale aiuto avrà carattere di continuità nel tempo.

Per dare un'idea sommaria dell'effetto benefico dell'alpinismo sul diabete mellito vengono riportati 3 profili glicemici di 3 diversi diabetici:

Ore 15: 118 mg%, ore 17: 177 mg%, ore 19: 140 mg%, ore 21: 130 mg%, ore 23: 140 mg%, ore 5: 163 mg%, ore 7: 119 mg%, ore 9: 123 mg%, ore 12: 59 mg%, ore 15: 180 mg%, ore 17: 131 mg%, ore 19: 120 mg% (V.C. durante escursione alpinistica su neve fresca con difficoltà di 2°-3° grado).

Ore 15: 127 mg%, ore 16: 145 mg%, ore 21,30: 195 mg%, ore 23: 186 mg%, ore 3: 177 mg%, ore 5: 84 mg%, ore 7: 128 mg%, ore 9,30: 73 mg%, ore 12: 210 mg%, ore 14: 181 mg%, ore 17: 132 mg%, ore 19: 85 mg% (M.S. di 28 anni in terapia con microinfusore durante ascensione di una vetta di 4000 metri).

Ore 4: 92 mg%, ore 6,30: 86 mg%, ore 9,30: 102 mg%, ore 12,40: 114 mg%, ore 15,50: 129 mg%, ore 18,15: 176 mg%, ore 22,15: 220 mg% (M.P. 32 anni durante arrampicata di 6°-7° grado di difficoltà su parete di 1000 metri di altezza).