

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

CORTINA D'AMPEZZO, 17-18 OTTOBRE 2003

Comitato Scientifico: G. Bittolo Bon, G. de Bigontina

## Riassunti

### Drop out nel trattamento del deficit erettile: 13 anni di esperienza clinica

G. Bax, G. Sartore, S. Bassan, S. Viaggi\*, D. Fedele

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Servizio di Diabetologia ASL 16, Padova; \*Qubisoft Padova

**Introduzione.** La prevalenza della disfunzione erettile indotta dal diabete (DE/IDM) è circa il 30%, la sua incidenza è del 6%, il 50% dei pazienti con età superiore a 60 anni ne è affetto. La semplificazione della diagnostica e la disponibilità di numerosi farmaci complicanza del diabete dovrebbero consentire un approccio clinico diretto da parte del diabetologo. Nella gestione della DE grande importanza riveste il follow-up a lungo termine dei pazienti caratterizzato da pesante drop out: su tale aspetto mancano però dati certi.

**Scopo del lavoro.** Valutazione della prevalenza dei drop out nelle diverse terapie del DE nei pazienti seguiti dal nostro ambulatorio negli ultimi 13 anni e analisi del trend prima e dopo l'avvento del sildenafil (1998).

PRE SILDENAFIL (1990-1997) - POST SILDENAFIL (1998-2003)			
	n	Età (m ± ds)	
Diabetici tipo 2	191/239	55 ± 7,5	58 ± 7,7*
Diabetici tipo 1	24/20	41 ± 6,9	44 ± 9
Non diabetici	62/46	52 ± 12	52 ± 14
*t = 3 p < 0,002			

Sono stati valutati i vari controlli eseguiti dai pazienti dopo la prima somministrazione della terapia domiciliare presso l'ambulatorio del DE. L'analisi statistica è stata eseguita tramite t test per dati appaiati e Cochrane-Armitage test per trend.

## Risultati

PRE SILDENAFIL (1990-1997) - POST SILDENAFIL (1998-2003)			
Diabetici tipo 2	32/23	17/14	33/5*
Diabetici tipo 1	16/30	24/10	16/15
Non diabetici	16/26	10/8	14/13
*p < 0,001			

**Conclusioni.** La valutazione e la cura del DEDM è un importante target per un moderno servizio di diabetologia. I dati analizzati evidenziano un impressionante numero di drop out di questi pazienti (> 60%) che è aumentato con trend statisticamente significativo soprattutto nei pazienti diabetici tipo 2 nel periodo in cui è stato possibile prescrivere terapia orale. È quindi necessario un più stretto controllo di questi pazienti in funzione: a) di un controllo di efficacia dei nuovi farmaci per il DE; b) di un peggioramento del quadro erettile nel tempo; c) della necessità di instaurare terapie iniettive nell'ambulatorio dedicato al problema.

### Epidemiologia dell'insufficienza renale cronica da diabete mellito che necessita di trattamento sostitutivo nel Veneto: variazioni provinciali

A. Bonadonna, M. Feriani, M. Nordio, A. Piccoli, A. Vianello

#### Registro Veneto di Dialisi e Trapianto (RVDT)

Il Registro Veneto di Dialisi e Trapianto raccoglie i dati anagrafici e clinici di tutti i pazienti in dialisi extracorporea, dialisi peritoneale e trapianto di rene residenti nella Regione Veneto, grazie a un referente presente in ogni Centro di Dialisi o Trapianto. Dal 1998 in poi i dati si possono ritenere altamente consistenti, vista la ripetuta serie di controlli e correzioni che sono state eseguite ad hoc. Nel quinquennio 1998-2002, sono stati sottoposti a trattamento sostitutivo per insufficienza renale cronica da diabete mellito (quasi esclusivamente di tipo 2) 367 soggetti, in media 73 l'anno con un'incidenza media di 16 pazien-

ti per milione (pmp) nella Regione. L'analisi per singole province ha mostrato un'incidenza molto variabile dal punto di vista geografico, ma stabile nel tempo: tra tutte spicca la provincia di Belluno che ha un'incidenza media di 35 pazienti pmp e le province di Treviso e Rovigo che hanno un'incidenza rispettivamente di solo 12 e 13 pmp (tab. I).

La stessa variabilità si manifesta anche nella prevalenza che nella Regione è di 61 pmp, mentre nella provincia di Belluno raggiunge i 104 pmp, restando sotto i 50 pmp nelle province di Padova, Rovigo e Vicenza (tab. I).

	BL	PD	RO	TV	VE	VI	VR	Veneto
Incidenza (pmp)	35,1	15	13,1	12,1	18,2	13,6	17,9	16,2
Prevalenza (pmp)	104	49	49	59	80	47	62	61

Non si riscontrano rilevanti differenze in età o sesso tra le province.

Questi dati pongono alcuni quesiti riguardanti innanzitutto la bassa incidenza di insufficienza renale cronica terminale da diabete, in altre regioni italiane e in altre nazioni è decisamente più elevata. I dati riguardanti la prevalenza del diabete di tipo 2 a Verona, indicano una prevalenza del 2,4% circa al 31/12/1986: da questo pool 12 anni dopo entrano in dialisi solo 18 soggetti per milione. Questa bassa incidenza può essere il risultato di ottime cure per cui i pazienti non progrediscono nell'insufficienza renale o di una elevata mortalità per cui i pazienti non sopravvivono abbastanza a lungo da giungere alla dialisi o da progressione nell'insufficienza renale spontaneamente molto lenta.

L'altro importante quesito riguarda la diversa incidenza e prevalenza tra province, in particolare se questo riflette diverse incidenze di diabete mellito di tipo 2 oppure se è il risultato di diverse abitudini di vita, se sussistono cause ambientali o genetiche raggruppate in precise zone geografiche che determinano diversa incidenza di nefropatia diabetica o di progressione dell'insufficienza renale.

Sono auspicabili indagini più accurate condotte in collaborazione tra diabetologi e nefrologi per rispondere a queste domande.

#### Pacing gastrico nei grandi obesi: effetti sulla tolleranza ai carboidrati

V. Cigaina, C. De Riva\*

Unità di Elettrofisiologia Digestiva ed Obesità; \*Unità Operativa Malattie Endocrine Metaboliche; Ospedale Civile Umberto I, Mestre (VE)

**Introduzione.** L'utilizzo del pacer gastrico è stato recentemente proposto come trattamento della terapia della grande obesità, risultando meno invasivo rispetto alla chirurgia ormai tradizionale. Tale metodica consente di evitare, tra le altre cose, gli effetti indesiderati della chirurgia dell'obesità (malassorbi-

mento e/o procedure restrittive). Il presente studio è stato condotto allo scopo di verificare gli effetti metabolici conseguenti all'impianto dello stesso.

**Materiali e metodi.** 22 pazienti affetti da obesità patologica in ragione di BMI > 95° percentile corretto per età e sesso, refrattari al calo ponderale mediante dieta ipocalorica anche associata a terapia anoressante, sono stati sottoposti a pacing gastrico. Tutti i 22 soggetti avevano dichiarato il loro consenso informato. Con tutti i soggetti normoglicemici a digiuno, la tolleranza ai carboidrati è stata studiata mediante OGTT con carico orale di 75 g di destrosio, eseguito prima dell'impianto (Studio A) e successivamente dopo 182 ± 25 gg durante attivazione del pacer già in sede Studio B). In corso di OGTT sono state testate su plasma glicemia (metodica glucosio-ossidasi), C-Peptide (RIA) e IRI (RIA) L'insulino-resistenza è stata valutata mediante l'indice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance) e la funzione  $\beta$ -cellulare è stata studiata usando l'indice insulinogenico calcolato come rapporto tra l'incremento di insulinemia e di glucosio durante i primi 30' di carico orale.

**Risultati.** Al momento dello studio B il calo ponderale medio era pari a 11,45 ± 9,6 kg. Per una riduzione di BMI pari a 4,6 unità, senza evidenza di effetti collaterali maggiori riferiti e/o clinicamente evidenti. In accordo con i criteri ADA, durante lo studio A, 2 pz risultavano affetti da diabete mellito e 3 pz da IGT (ridotta tolleranza ai carboidrati) mentre durante lo studio B, 1 pz risultava ancora affetto da NIDDM e 1 da IGT; l'indice HOMA risultava pari a 4,35 ± 1,09 (A) vs 2,98 ± 0,55 (B),  $p < 0,01$ ; il miglioramento dell'indice HOMA correla significativamente ( $r = 0,92$ ) con il calo ponderale dei soggetti espresso in kg; l'indice insulinogenico era pari a 1,33 ± 0,16 (A) vs 1,26 ± 0,20 (B)  $p = (ns)$ ; la glicemia media calcolata a 0', 30', 60', 90', 120', 150', 180' non differiva significativamente nei 2 studi; IRI calcolata ai medesimi tempi mostrava a 90' un valore di 108,31 ± 52,42 mU/mL (A) vs 78,7 ± 49,8 (B),  $p < 0,05$ , a 180' un valore di 31,18 ± 20,4 mU/mL (A) vs 18,04 ± 10,2 (B),  $p < 0,05$ ; c-peptide mostrava a 60' un valore di 10,85 ± 3,5 ng/mL (A) vs 13,46 ± 5,96 (B),  $p < 0,05$  e a 120' un valore di 9,24 ± 3,11 ng/mL (A) vs 11,18 ± 4,16 (B),  $p < 0,05$ .

**Conclusioni.** Il pacing gastrico si è dimostrato una procedura efficace e ben tollerata. Il dato metabolico principale ottenuto con il calo ponderale conseguente a impianto di pacer gastrico, è il netto miglioramento dell'indice HOMA, che traduce una migliorata sensibilità all'insulina, dove i livelli di IRI appaiono, almeno ai tempi 90' e 180', significativamente ridotti. Tale risultato non differisce da quanto evidenziato negli studi dove il calo ponderale era avvenuto a seguito di dieta ipocalorica. Sebbene l'indice insulinogenico, espressione della funzione  $\beta$ -cellulare, non migliori con il calo ponderale, appare evidente, almeno ai tempi 60' e 120', un incremento della secrezione di c-peptide durante stimolo con glucosio orale: tale comportamento potrebbe comunque esprimere un ulteriore miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare oppure potrebbe riflettere oltre a una migliorata secrezione endogena di insulina anche una aumentata clearance epatica della stessa. Peraltro va considerato che soltanto 5 soggetti mostravano alterazioni della tolleranza glucidica prima del calo ponderale, così da presupporre che, nel computo totale dei casi la capacità di risposta  $\beta$ -cellulare allo stimolo fosse complessivamente ancora conservata. I futuri accertamenti tenderanno a chiarire se, in ragione della peculiarità dell'approccio terapeutico, il pacing gastrico possa agire attraverso la stimolazione diretta del sistema nervoso autonomo favorendo l'aumento della secrezione

insulare durante stimolo con glucosio o in alternativa se la stimolazione avvenga indirettamente attraverso la mediazione di altri peptidi gastroenterici.

### Effetto adiuvante dell'allungamento percutaneo del tendine di Achille nel trattamento chirurgico delle lesioni ulcerate neuropatiche plantari

L. Dalla Paola, E. Brocco, S. Ninkovic, N. Aricò, S. Balzano

UO per il Trattamento del Piede Diabetico, Presidio Ospedaliero Abano Terme-ULSS 16, Padova

**Introduzione.** L'anomalo incremento delle pressioni plantari, associato alla rigidità articolare, costituisce uno dei principali fattori predisponenti all'ulcerazione plantare nel paziente neuropatico. Nella nostra pratica clinica il trattamento chirurgico viene riservato all'ulcera plantare grado II sec. la Texas University Classification (TUC) resistente al trattamento conservativo o ad alto rischio di recidiva e l'ulcera complicata da osteomielite (grado III A/B TUC). In entrambi i casi alla ulceroectomia si associa la resezione di una o più teste metatarsali. Nella nostra casistica storica e in letteratura a questa tipologia di intervento è associata una percentuale di recidiva variabile dal 15% al 25% pur in presenza di idoneo trattamento di prevenzione secondaria con ortesi e calzature a suola rigida. D'altro canto l'allungamento del tendine di Achille (ATA) risulta essere un efficace trattamento per ridurre il carico pressorio plantare sull'avampiede in pazienti diabetici.

**Obiettivo dello studio.** Valutare le recidive ulcerative dopo un intervento di ulceroectomia plantare associato a un profilattico allungamento percutaneo del tendine di Achille.

**Disegno dello studio.** Presso la nostra Unità per il trattamento del piede diabetico 98 pazienti diabetici (M/F 68/30) sono stati trattati con intervento di ulceroectomia plantare + ATA per lesione ulcerativa avampiede (grado II B 32 pz grado III A-B 66 pz). Successivamente al trattamento chirurgico i pazienti sono stati trattati per 6 settimane con gambaletto gessato o splint in vetroresina, quindi forniti di plantare su calco e calzature a suola rigida.

**Risultati.** L'allungamento del TA ha incrementato significativamente il grado di dorsiflessione dell'articolazione della caviglia dalla posizione neutra a 90° (pre ATA  $0^\circ \pm 3,7^\circ$  post ATA  $12,0^\circ \pm 3,7^\circ$   $p < 0,001$ ). Nel periodo di follow up (10,1  $\pm$  4,1 mesi/range 2-19 mesi) nessuno dei pazienti ha sviluppato una nuova ulcerazione plantare omolaterale all'intervento.

**Conclusioni.** Nella nostra esperienza l'ATA costituisce un efficace trattamento complementare all'ulceroectomia per le lesioni plantari dell'avampiede nel paziente diabetico. Tale approccio ha permesso di ridurre il rischio di recidiva ulcerativa da trasferimento dell'iper carico plantare.

### Valutazione dell'implementazione del *südtiroler Diabetesprojekt* nel biennio 2001-2002 nell'A.S. Bressanone

G. De Blasi, M. Bergmann, L. De Moliner, M. Laurenzi, F. Plaickner

Divisione Medicina II, Servizio Diabetologico dell'Az. Sanitaria Bressanone presso Ospedale di Bressanone

**Introduzione.** L'HbA<sub>1c</sub> rappresenta il maggior indicatore di compenso del diabete mellito. In base ai maggiori studi (DCCT

e UKPDS) esiste una correlazione tra il compenso della malattia e lo sviluppo e la gravità delle complicazioni tardive. In quanto malattia cronica di alto impatto sociale il diabete si presta al *disease management* di tipo integrato (tra specialista diabetologo e MMG). Sulla base delle raccomandazioni cliniche e organizzative AMD-SID-SIMG per l'assistenza al paziente diabetico (già adottate da alcuni anni dal *südtiroler Diabetesprojekt*) sono stati analizzati, tra i pazienti afferenti al Servizio Diabetologico nel biennio 2001-2002, quelli tipo 2; i cui dati sono stati completamente (cioè oltre a quelli anagrafici e di laboratorio già registrati per tutti i diabetici afferenti al servizio) raccolti tramite uso della cartella informatizzata EURO-Touch (l'80,4% delle visite eseguite al Serv. Diab.).

**Metodologia.** Scopo del progetto, oltre alla quantificazione dei pazienti tipo 2 seguiti in modo integrato (conducendo l'indagine su 23 MMG), era la loro stratificazione in 5 sottogruppi (pazienti gestiti solo dal Serv. Diabet., pazienti rivisti dopo oltre un anno senza essere stati sottoposti a nessun controllo, pazienti rispettivamente visti una, due e tre volte nell'ultimo anno dal MMG secondo il protocollo integrato) e l'eventuale correlazione col valore medio di HbA<sub>1c</sub> e la prevalenza delle complicazioni tardive. Il protocollo prevedeva che ogni paziente tipo 2 fosse seguito in modo integrato tra MMG e Servizio Diabetologico, sottoponendosi a visita specialistica al momento della diagnosi e successivamente ogni anno per il follow up. Inoltre, ogni 3-4 mesi il paziente ben compensato faceva una visita di controllo dal MMG eseguendo in particolare una HbA<sub>1c</sub> e, nel caso che questa risultasse oltre 8,5, veniva mandato anticipatamente al Servizio Diabetologico. L'HbA<sub>1c</sub> veniva esclusivamente eseguita nel laboratorio dell'ospedale (certificato ISO9000) con controllo di qualità con metodo Higt Pressur Liquid Chromatographie Menarini. Le medie HbA<sub>1c</sub> venivano calcolate tramite software EURO-Touch.

**Risultati.** Alla fine del 2002 erano stati presi in esame i dati di 433 pazienti tipo 2, suddivisi nei 5 sottogruppi come sopra esposto ed è stata rilevata una HbA<sub>1c</sub> media rispettivamente di 7,6, 7,7, 7,5, 7,3 e 7,1, rispettivamente nei pazienti gestiti solo dal Servizio diabetologico (135), non visti da nessuno per oltre un anno (172), con un controllo di HbA<sub>1c</sub> (45) nel corso dell'ultimo anno dal MMG, con 2 controlli di HbA<sub>1c</sub> (54) e con 3 controlli di HbA<sub>1c</sub> (27). Il raffronto tra le percentuali delle complicazioni tardive evidenziava una maggior presenza di nefropatia rispetto agli altri gruppi nei pazienti in carico solo al Servizio diabetologico e una relativamente più alta percentuale di cardiopatia e/o ipertensione nel gruppo con 3 controlli annuali dal MMG. Risultava inoltre che solo il 13-15% dei pazienti noti veniva seguito in modo integrato e circa il 30% dei pazienti tipo 2 noti non veniva controllato da nessuno per oltre un anno.

**Discussione.** I dati di questo lavoro, pur nella disomogeneità quantitativa dei sottogruppi esaminati, sembrano essere chiaramente orientativi del miglior compenso, espresso in HbA<sub>1c</sub> media, dei gruppi gestiti in modo integrato, rispetto ai pazienti non visti né al Serv. Diab., né dal MMG per un anno o più. Il peggior compenso dei pazienti gestiti dal Serv. Diab. è intrinseco alla procedura (presa in carico di pazienti peggio compensati e complicati). Il dato più degno di attenzione è al termine dello studio l'alto numero di pazienti tipo 2 noti e non controllati (circa il 30%), e ancora il basso numero di pazienti tipo 2 seguiti in modo integrato (13-15%).

**Conclusioni.** Il protocollo *südtiroler Diabetesprojekt*, aggiornato alla luce dei nuovi criteri diagnostici del diabete mellito e di

linee guida di trattamento integrato condivise, rappresenta nella filosofia di *Disease management* un irrinunciabile strumento per il sostanziale miglioramento della terapia di questa condizione. L'ancora scarsa implementazione da parte del MMG deve essere migliorata attraverso una serie di iniziative operative concordate e condivise tra Serv. Diab. e MMG. Il Serv. Diab. deve potenziare ulteriormente l'uso integrale della cartella informatizzata da parte di tutti gli operatori medici del Serv. Diab., promuovere attraverso adeguate iniziative l'ulteriore informazione sul diabete alla popolazione residente.

### Infarto miocardico nel diabete tipo 2: 10 anni di follow-up

C. De Riva, F. Virgili

UO Malattie Endocrine e Metaboliche, Ospedale Civile Umberto I, Mestre (VE)

**Introduzione.** Nel periodo compreso tra il 1988 e il 1993 sono state registrate nel ns. presidio ospedaliero 1013 diagnosi di infarto miocardico acuto. Tra queste 617 erano a carico di soggetti affetti da diabete mellito noto e/o diagnosticato al momento dell'evento coronarico. Tutti questi soggetti (età media  $61 \pm 7$ , range 44-78) sono stati seguiti per 10 anni (gruppo diabetici-GD) e confrontati per sopravvivenza e comparsa di ulteriori eventi con gli altri 396 soggetti (età media  $66 \pm 10$ , range 50-81) (gruppo controllo-GC). Le rilevazioni venivano effettuate dopo 30 gg, 180 gg e successivamente ogni 365 giorni.

**Risultati.** A 30 gg la mortalità in GD era pari a 62/617 (9,8%) e pari a 24/396 in GC (4,1%); dopo 10 anni di follow-up la mortalità complessiva era pari al 64% in GD (384/600) e pari al 42% in GC (163/390); la malattia cardiovascolare costituisce la causa principale di decesso (80%) in tutti i soggetti e in questo ambito l'insufficienza cardiaca è altamente incidente (281/384 – 72% in GD vs 62/163 – 38% in GC). L'altra causa di decesso statisticamente incidente è la neoplasia maligna 10%. Si evidenzia pertanto:

- prevalenza di malattia coronarica fatale e non fatale doppia che nei non-diabetici di pari età;
- mortalità precoce e a 6 mesi doppia (12% in GD vs 5,4% in GC) rispetto ai non-diabetici correlata ( $r = 0,92$ ) significativamente con  $HbA_{1c}$ ;
- percentuale di sopravvivenza a 10 anni dopo angioplastica minore rispetto ai non-diabetici (20% in GD vs 38% in GC);
- perdita dell'effetto protettivo del sesso femminile dopo la menopausa;
- complicanze più frequenti (per es., aritmie, insufficienza cardiaca, morte improvvisa) (37% in GD vs 12% in GC);
- sopravvivenza a 5 e 10 anni migliore dopo bypass rispetto a PTCA (comunque con maggiore frequenza di restenosi 81% vs 66%);
- maggiore incidenza di malattia multivasale (66% in GD vs 30% in GC);
- percentuali di riperfusione dopo trombolisi sovrapponibili a quelle dei non-diabetici, ma probabilità di riuclusione e reinfarto più elevate;
- mortalità ridotta adottando terapia insulinica intensiva immediatamente dopo la diagnosi di infarto miocardico.

Dopo aver corretto i dati per verificare l'impatto dei singoli fattori di rischio a livello cardiaco si conferma come il rischio rela-

tivo per decesso da coronaropatia nei diabetici risulti 2,13 (IC 95%: 2,05-3,26) mentre il colesterolo-LDL si conferma come il fattore di maggior peso (4,11 – IC 95%: 3,23-4,32).

**Commento.** La maggiore mortalità dopo infarto miocardico nei soggetti diabetici è nota da tempo. La correzione dei singoli dati relativa all'introduzione in terapia di nuove molecole o il loro uso sistematico (per es., ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti) non spiega la differenza di mortalità tra i 2 gruppi, così come non appare chiaro il motivo dell'elevata prevalenza di insufficienza cardiaca in GD. Due ipotesi appaiono percorribili: 1) l'impatto del diabete in quanto responsabile di danno microangiopatico; 2) la presenza di una specifica cardiomiopatia diabetica solo in minima parte attribuibile al processo aterosclerotico.

### La metformina inibisce la traslocazione della protein chinasi C nelle cellule endoteliali

A. Gallo, P. Pinton, R. Rizzato, A. Avogaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova, Padova

L'attivazione dell'isoforma beta 2 della protein chinasi C (PKC  $\beta_2$ ), indotta dall'iperglicemia è associata allo sviluppo della vasculopatia diabetica. La terapia con metformina, uno degli antidiabetici orali più utilizzati, si associa a una ridotta mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici tipo 2. Abbiamo pertanto sperimentato il ruolo della metformina sull'attivazione glucosio indotta della PKC  $\beta_2$  e provato a determinare il meccanismo dei suoi effetti nelle cellule endoteliali umane *in vitro* (HUVEC, human umbelical vein endothelial cells). Le cellule sono state coltivate in condizioni di euglicemia (glucosio 5 mM) o di iperglicemia (10 mM), con e senza metformina (20  $\mu$ M). Quindi, mediante la tecnica di trasfezione con adenovirus, è stato introdotto nelle cellule endoteliali il DNA codificante la PKC  $\beta_2$  associato al DNA di una proteina fluorescente (GFP, green fluorescent protein). L'aggiunta di glucosio 25 mM o di perossido di idrogeno 500  $\mu$ M inducono la traslocazione, e quindi l'attivazione, della PKC  $\beta_2$  dal citoplasma alla membrana cellulare. Il trattamento con metformina, invece, previene la traslocazione della PKC  $\beta_2$  indotta dall'iperglicemia e dall'acqua ossigenata. Per concludere abbiamo dimostrato nelle cellule endoteliali la metformina inibisce la traslocazione della PKC  $\beta_2$  glucosio indotta per effetto antiossidante diretto. I nostri dati sembrano confermare i grandi studi di intervento in merito agli effetti benefici di questo farmaco nei pazienti diabetici tipo 2.

### Confronto tra indici di sensibilità insulinica $K_{ITT}$ e HOMA-IR e loro relazione con i componenti della sindrome metabolica nel diabete mellito di tipo 2

S. Inchiostro

Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S. Chiara, Trento

**Introduzione e scopo del lavoro.** L'identificazione di metodi per stimare il grado di sensibilità insulinica alternativi al clamp euglicemico-iperinsulinemico è campo di fervente ricerca. L'obiettivo di questo studio è stato di valutare la concordanza

tra indice  $K_{ITT}$  del Short Insulin Tolerance Test (ITT) e indice HOMA-IR del Homeostatic Model Assessment (HOMA), e la loro relazione con alcuni componenti della sindrome metabolica in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 di recente diagnosi.

**Metodi.** Sono stati studiati 247 pazienti (160 maschi e 87 femmine) di età compresa tra 26-65 anni ( $52,3 \pm 8,4$ ), arruolati consecutivamente, in buon controllo glicemico, senza segni di retinopatia o neuropatia o altre malattie croniche. Accanto alla misurazione dei comuni parametri clinici e metabolici i pazienti sono stati sottoposti a short ITT ( $0,1$  U/kg di insulina regolare ev) con valutazione dell'indice  $K_{ITT}$  e a dosaggio di glicemia e insulinemia a digiuno per calcolare l'indice HOMA-IR. L'associazione tra i due indici (l'indice HOMA-IR è stato trasformato logaritmicamente) è stata valutata mediante l'analisi di correlazione parametrica (Pearson) e non parametrica (Spearman) e la loro concordanza calcolando l'indice kappa di Cohen per terzili di insulino-resistenza (bassa, intermedia e alta). L'associazione tra i due indici e i componenti della sindrome metabolica è stata valutata utilizzando la correlazione lineare di Pearson. Infine, per valutare se i due indici presentavano una associazione indipendente l'uno dall'altro con i componenti della sindrome metabolica è stata utilizzata la regressione lineare multipla inserendo come variabile dipendente i componenti della sindrome metabolica e come variabile indipendente gli indici  $K_{ITT}$ , HOMA-IR con successiva correzione per età, sesso e indice di massa corporea. Lo studio è stato eseguito in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki (1996).

**Risultati.** La correlazione tra  $K_{ITT}$  e HOMA-IR è risultata altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) ma i coefficienti di correlazione ( $r = -0,47$  e  $\rho = -0,45$ ) come pure la varianza spiegata (22%) e la concordanza ( $\text{kappa} = 0,22$ ) sono risultati abbastanza bassi. Risultati simili sono stati osservati in vari sottogruppi della popolazione, con l'eccezione di una migliore associazione nei soggetti obesi ( $\text{BMI} \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ( $r = -0,52$  e  $\rho = -0,52$ ,  $p < 0,0005$ ) rispetto ai pazienti non obesi ( $r = -0,39$ ,  $\rho = -0,33$ ,  $p < 0,0005$ ). Sia  $K_{ITT}$  che HOMA-IR correlavano significativamente con i componenti della sindrome metabolica ( $p < 0,05-0,001$ ). Nell'analisi di regressione multipla, forzando entrambi gli indici come variabili indipendenti e correggendo per età, sesso e BMI,  $K_{ITT}$  risultava significativamente associata al rapporto vita/fianchi e all'escrezione urinaria di albumina ( $p < 0,05$ ), HOMA-IR correlava significativamente con uricemia, pressione sistolica e diastolica ( $p < 0,05-0,001$ ) ed entrambi gli indici erano indipendentemente associati ai livelli di trigliceridi ( $p < 0,01$ ).

**Conclusioni.** La concordanza tra HOMA-IR e  $K_{ITT}$  è risultata statisticamente significativa ma non molto forte. Pertanto, i due indici non possono essere considerati stime intercambiabili della sensibilità insulinica nel diabete mellito di tipo 2 in buon controllo glicemico. Entrambi gli indici sono risultati significativamente associati con i componenti della sindrome metabolica. Tali associazioni sono risultate spesso indipendenti suggerendo che HOMA-IR e  $K_{ITT}$  possano rappresentare differenti aspetti metabolici dell'insulino-resistenza.

**Significato diagnostico e fisiopatologico della glicemia a digiuno e dopo OGTT in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare (analisi trasversale sottogruppo Rovigo – Studio IGLOO)**

F. Mollo, G. Monesi, Gruppo collaborativo "IGLOO" di Medicina

Generale (G.P. Bersani, A. Bragiotto, I. Caberletti, I. Cappello, G. Chierregato, F. Ferracin, A. Ferrigato, L. Ghiraldelli, G. Marcomini, M. Monari, M. Munari, S. Sparesato, G. Tosi, M.L. Zaramella)

SOC di Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL 18, Rovigo

**Introduzione.** Estremamente attuale è in letteratura il dibattito sui criteri diagnostici formulati dall'ADA e dal WHO per la valutazione della tolleranza ai carboidrati. Recentemente è stato evidenziata sia la correlazione della glicemia a digiuno (FBG) con l'insulino-secrezione sia della glicemia dopo carico (2hBS) con l'insulino-resistenza (Diabetes Care, 26, 2003). Le informazioni fornite da queste due grandezze sarebbero secondo gli Autori quindi complementari ed entrambe necessarie per un corretto orientamento diagnostico e terapeutico. Lo scopo della nostra comunicazione è verificare in un gruppo casuale di soggetti portatori di uno o più fattori di rischio cardiovascolare (FR CV) e senza diabete (DM) noto le correlazioni esistenti tra livelli glicemici e alcuni parametri clinici di comune utilizzo.

**Materiali e metodi.** 267 soggetti di età compresa tra 55 e 75 anni con uno o più FR CV, afferenti al ns Servizio nell'ambito del protocollo di studio IGLOO, sono stati sottoposti a OGTT, nonché alla misurazione di parametri antropometrici (BMI, Weist C.) e bioumorali (assetto lipidico, emocromo, funzionalità renale, microalbuminuria). I dosaggi bioumorali erano centralizzati presso il Laboratorio COVANCE di Ginevra. In base ai valori glicemici abbiamo distinto normale tolleranza (N) con  $\text{FBG} < 6,1$  e  $2\text{ h} < 7,8$ , IFG con  $\text{FBG} 6,1-6,9$  e  $2\text{ h} < 7,8$ , IGT con  $\text{FBG} < 6,1$  e  $2\text{ h} 7,8-11,1$ , DM con  $\text{FBG} > 7$  e/o  $2\text{ h} > 11,1$  mmol/L. L'analisi statistica dei risultati è stata espressa mediante calcolo di T Student, Chi-quadrato e coefficiente di regressione lineare tra serie di dati. Lo studio prospettico multicentrico IGLOO è coordinato dall'Istituto M. Negri Sud.

**Risultati.** L'età media dei soggetti è stata  $62 \pm 5,3$  anni, 52% M e 48% F; il BMI era  $28 \pm 15\%$ , la circonferenza addominale (WC) di  $100 \pm 12$  cm. La FPG media è stata  $6,2 \pm 1$  mmol/L e la 2hBG di  $7,96 \pm 3$  mmol/L. La prevalenza dei FR cardiovascolari era 74% per dislipemia, 50% ipertensione, 14% fumo, 5% familiarità cardiovascolare, 41% familiarità diabetica. La diagnosi di DM è stata posta nel 20%, di IGT nel 17%, di IFG di 6%. La prevalenza di alterazioni della tolleranza ai carboidrati correlava con età e numero di FR CV, nonché con la stima del rischio CV sec. Framingham. Utilizzando solo la FBG sono stati rilevati il 31% di falsi negativi per DM rispetto ai criteri WHO. La 2hBG correla significativamente con BMI e WC sia in totale sia nei soggetti IGT ( $p < 0,01$ ) e tale relazione aumenta consensualmente con la classe di rischio CV, mentre la FBG correla con gli stessi parametri solo nel totale dei soggetti ( $p < 0,01$ ) e con la microalbuminuria ( $p < 0,05$ ).

**Conclusioni.** La diagnosi di DM in soggetti con aumentato rischio CV basata solo su FBG porta a risultati significativamente diversi da quelli ottenuti con l'OGTT. La 2hBG sembra correlare più fedelmente con BMI e WC, parametri clinici di insulino-resistenza, e può quindi fornire importanti informazioni aggiuntive diagnostico-terapeutiche.

**Angioplastica percutanea transluminare come trattamento primario di rivascolarizzazione nell'ulcera ischemica in soggetti diabetici**

E. Moro, L. Malesani\*, E. Cabianca\*, P. Schiesari, M Pais, G. Risica\*, G. Bittolo Bon

Servizio di Diabetologia; \*Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile di Venezia

L'angioplastica percutanea transluminare (APT) è stata recentemente proposta come alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica per la sua minor invasività e i minori rischi peri-operatori. In questo studio abbiamo valutato il ruolo dell'APT nel trattamento delle ulcere ischemiche nei soggetti diabetici affetti all'ambulatorio per il piede diabetico dell'Ospedale Civile di Venezia. Sono stati considerati 28 soggetti consecutivi, affetti da diabete del tipo 2 (23 maschi, 5 femmine di età compresa tra 58 e 92 anni), trattati per ulcere ischemiche agli arti inferiori nel periodo da gennaio 2000 a dicembre 2002. La diagnosi è stata posta sulla base di parametri clinici e strumentali (ecocolor-doppler, ABI). Poiché 4 di questi soggetti hanno evidenziato in tempi successivi ulcere ischemiche a entrambi gli arti abbiamo considerato un totale di 32 lesioni ulcerative. Le ulcere sono state classificate secondo la classificazione di Wagner: 13 (40,6%) erano di grado 2, 10 (31,2%) di grado 3, 6 (18,8%) di grado 4 e infine 3 (9,4%) di grado 5. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad arteriografia. In base ai referti radiologici, in accordo con lo score di un precedente studio (1), la gravità della arteriopatìa è stata così valutata: grado 1 (ostruzione di un vaso tibiale) in nessun caso, grado 2 (ostruzione di due vasi tibiali o femoro/poplitea) in 4 casi (12,5%), grado 3 (ostruzione tibiale e femoro/poplitea moderata) in 2 casi (6,2%), grado 4 (ostruzione dei 3 vasi tibiali) in 12 casi (37,5%), grado 5 (ostruzione tibiale e femoro/poplitea severa) in 14 casi (43,7) e grado 6 (nessun circolo tibiale e peroniero alla gamba) in nessun arto. In 24 soggetti (75%) si è scelto di eseguire l'APT come trattamento primario di rivascolarizzazione, mentre negli altri 8 casi si è deciso che ciò non era possibile per l'estensione e la gravità delle lesioni vascolari. In questo secondo gruppo 1 paziente è stato sottoposto a by-pass ed è guarito dopo un'amputazione transmetatarsale. Gli altri 7 soggetti non sono stati ritenuti eleggibili neanche per la rivascolarizzazione chirurgica: uno di questi è guarito dopo una amputazione minore (dito) mentre per gli altri 6 soggetti è stata posta l'indicazione all'amputazione sopra al ginocchio. Tre pazienti sono stati sottoposti all'intervento mentre gli altri 3 lo hanno rifiutato. La mortalità nel gruppo di soggetti nei quali non si è ritenuto di eseguire l'angioplastica è stata del 50% (uno dei soggetti amputati sopra il ginocchio e i 3 soggetti che avevano rifiutato l'intervento). L'angioplastica è risultata eseguibile su 19 dei 24 casi nei quali era stata programmata (79,2%). Dei cinque soggetti (20,8%) nei quali l'angioplastica è fallita 4 sono stati sottoposti a by-pass: in tre casi si è avuta la guarigione dell'ulcera ricorrendo ad amputazioni minori mentre nell'altro caso e nel soggetto in cui non si è potuto eseguire il by-pass non si è avuta la guarigione dell'ulcerazione. Dei 19 soggetti sottoposti con successo ad APT 18 (95%) hanno presentato una completa guarigione dell'ulcera: in 12 (67%) dopo amputazioni minori. In un caso, nel quale si era avuta una riostruzione del vaso, non si è ottenuta la guarigione dell'ulcera. In conclusione, la guarigione dopo APT si è avuta in 18/32 ulcere degli arti inferiori (56,2%). Questo dato risulta nettamente inferiore se confrontato con i risultati (guarigione dopo APT nel 90,6%) di un precedente studio (1). La differenza di risultati è tuttavia quasi completamente imputabile al minor numero di soggetti sottoposti ad angioplastica e al maggior numero di insuccessi di tale metodica nel nostro studio. Nei pazienti infatti nei quali è stato possibile eseguire l'angio-

plastica la guarigione dell'ulcera si è avuta nel 95% dei casi e sempre con amputazioni minori. Riteniamo quindi che i dati del nostro studio confermino come la APT rappresenti una valida metodica nella rivascolarizzazione dei pazienti diabetici con lesioni ulcerative agli arti inferiori e come la differenza dei risultati possa dipendere, come per altre metodiche, dall'esperienza del centro nel quale vengono eseguite.

#### Bibliografia

1. Dalla Paola L, Graziani L, Cogo A, Deanesi V, Stocchiero C: Angioplastica percutanea sottopoplitea in pazienti diabetici con ulcere neuroischemiche degli arti inferiori. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 21, 60, 2001

#### Protocollo di valutazione dell'ischemia silente nei soggetti diabetici: risultati preliminari

E. Moro, M. Pais, E. Cabianca\*, G. Risica\*, G. Bittolo Bon

Servizio di Diabetologia; \*Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile di Venezia

È noto come l'ischemia miocardica silente sia più frequente nei diabetici rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, la sua prevalenza non è ben valutabile poiché l'applicazione di test di screening a tutta la popolazione diabetica risulterebbe troppo costosa. In questo studio abbiamo applicato su di un gruppo di soggetti diabetici, completamente asintomatici per cardiopatia ischemica, un protocollo di screening, in accordo con le linee guida della Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes della American Diabetes Association (1). Sono stati reclutati 64 soggetti consecutivi, affetti da diabete (14 di tipo 1 e 50 di tipo 2, 44 maschi e 20 femmine di età compresa tra 49-75 aa), afferenti al Centro Antidiabetico nel periodo dal gennaio 2002 al luglio 2003. I criteri di inclusione dello studio erano posti in base alla durata del diabete e alla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (diabete tipo 1 con durata di malattia > a 15 aa, diabete tipo 2 con durata di malattia > 10 anni con o senza fattori di rischio o con durata di malattia > 5 anni e con uno o più fattori di rischio cardiovascolare) e all'assenza di segni clinici ed elettrocardiografici (ECG a riposo) di malattia coronarica. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a test ergometrico. In accordo con i dati della Consensus Conference (1) abbiamo suddiviso i pazienti in lievemente e moderatamente positivi e in marcatamente positivi al test. I pazienti lievemente e moderatamente positivi sono stati sottoposti a ecostress con dobutamina, quelli marcatamente positivi sono stati sottoposti direttamente a esame coronarografico. Il protocollo prevedeva che i pazienti con ecostress positivo fossero sottoposti a coronarografia mentre i soggetti con ecostress negativo venissero sottoposti a stretto follow-up clinico. Dieci soggetti sono risultati non valutabili al test ergometrico e sono in attesa di essere sottoposti a ecostress (come da protocollo). Dei 54 soggetti rimasti 10 (18,5%) sono risultati positivi al test ergometrico: di questi 5 (9,2%) lievemente o moderatamente positivi e 5 (9,2%) marcatamente positivi. Quattro dei 5 soggetti lievemente o moderatamente positivi al test ergometrico sono risultati negativi all'ecostress mentre il quinto soggetto è in attesa di eseguire una scintigrafia miocardica da sforzo in quanto non presentava una finestra ecografica sufficiente. I 5 soggetti mar-

catamente positivi al test ergometrico sono stati sottoposti a coronarografia: 4 (7,4%) di questi hanno presentato una stenosi > 50% del lume in almeno in una coronaria. Due sono stati sottoposti a PTCA e due a by-pass aorto-coronarico. I risultati del nostro studio sono simili a quelli riportati in uno studio precedente su pazienti diabetici con ischemia silente (2). In quello studio gli autori riportavano una percentuale di positività dei test di screening lievemente inferiore (15,7%) mentre la percentuale di soggetti con lesioni coronariche angiograficamente documentate era lievemente superiore (9,3%).

In conclusione i dati di questo studio confermano, nei limiti del ridotto numero di soggetti esaminati, come sia elevato nei diabetici il rischio di ischemia miocardica silente e come il test ergometrico rappresenti un valido e poco costoso test di screening. Studi successivi e un attento follow-up su popolazioni più numerose potranno chiarire se l'esecuzione dell'ecostress alla dobutamina possa essere impiegato, nei soggetti con test ergometrico lievemente o moderatamente positivo, allo scopo di ridurre il numero di pazienti da sottoporre a coronarografia.

#### Bibliografia

1. ADA: Consensus development conferences on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* **21**, 1552-1559, 1998
2. Janand-Delenne B et al: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* **22**, 1396-1400, 1999

#### Relazioni esistenti tra livello di glicazione di globine umane, valori di HbA<sub>1c</sub> e glicemia

R. Reitano, A. Lapolla, M. Tubaro\*, R. Seraglia\*, C.N. Aricò, P. Traldi\*

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Padova; \*CNR, ISTM, Padova

In precedenti ricerche basate sull'utilizzo della spettrometria di massa MALDI nell'analisi delle globine umane, si è messo in evidenza come i processi di glicazione non enzimatica delle globine stesse, portino non solo alla formazione di betaglobina monoglicata, ma anche a una serie di altri prodotti tra cui alfa-globina monoglicata e globine a diverso grado di glicazione e nelle quali il glucosio condensato ha subito reazioni di deidratazione e ossidazione. Tali studi, applicati su un'ampia popolazione di soggetti sani e diabetici a diverso grado di controllo metabolico, hanno mostrato che la migliore correlazione lineare si ottiene tra i valori di HbA<sub>1c</sub> e l'insieme di specie glicate e glicosidate di entrambe le globine.

Nella presente ricerca, basata sull'analisi dei dati di un'ampia popolazione (30 soggetti) monitorati per un periodo di un anno, si è voluto da un lato verificare le ipotesi precedenti, dall'altro investigare sulle possibili correlazioni esistenti tra livelli di globine glicosidate (ottenuti mediante spettrometria di massa MALDI) e valori di HbA<sub>1c</sub> al momento del prelievo e i valori di glicemia puntuali al momento del prelievo e di 6 settimane prima del prelievo stesso e medi nel periodo delle 6 settimane. Riguardo all'HbA<sub>1c</sub> si sono pienamente confermati i risultati precedentemente ottenuti: la migliore correlazione lineare si è ottenuta mettendo in relazione i valori di HbA<sub>1c</sub> con i livelli dell'intero pool di globine glicate e glicosidate. Al contrario correlazioni

prive di significato si sono ottenute tra livelli di glicemia e dati MALDI su campioni di plasma prelevati nello stesso giorno.

Interessanti risultati si sono invece ottenuti studiando le correlazioni esistenti tra dati di glicemia relativi alle sei settimane precedenti il prelievo di plasma per misure MALDI e HbA<sub>1c</sub>. Buone correlazioni lineari si sono ottenute tra i valori MALDI e i valori di FPG sia puntuali che il valore medio delle sei settimane. I valori migliori di R<sup>2</sup> si sono osservati per l'ultima correlazione. Ovviamente un analogo trend si è osservato tra i valori di HbA<sub>1c</sub> e i due set di valori di FPG.

I dati ottenuti mostrano che i valori di HbA<sub>1c</sub> corrispondono quindi non, come generalmente ritenuto, a una valutazione del livello di glicazione di betaglobine, ma devono essere correlati all'intero pool di prodotti di glicazione e glicosidazione di entrambe le globine. La possibilità, tramite la tecnica MALDI, di identificare prodotti di glicosidazione potrebbe permettere di mettere in luce eventuali stress ossidativi subiti dal paziente. L'analisi dei dati di FPG mette in evidenza che i valori di HbA<sub>1c</sub> sono meglio correlabili con i livelli di FPG medi presenti nel paziente nelle 6 settimane precedenti al prelievo, anche se una discreta correlazione è presente anche con i valori puntuali di FPG sei settimane prima della misura di HbA<sub>1c</sub>.

#### Confronto fra il trattamento con insulina glargine e insulina NPH in un gruppo di pazienti affetti da diabete tipo 1

N. Simioni, M. Bettio, G.M. Patrassi

Servizio di Diabetologia ASL 15, Cittadella (PD)

Le insuline intermedie o a lunga durata d'azione attualmente disponibili, usate per rimpiazzare la secrezione insulinica basale, sono associate ad alcuni inconvenienti riassumibili in un picco insulinemico più o meno marcato dopo l'iniezione, in un effetto spesso troppo breve per mantenere un controllo glicemico adeguato e in un'elevata variabilità di assorbimento intraindividuale (1-2). Mediante la tecnologia del DNA ricombinante, è stato pertanto prodotto un nuovo analogo dell'insulina che mima strettamente la secrezione insulinica basale endogena. L'analogo glargine, grazie alla modificazione della struttura proteica dell'insulina, ha un punto isoelettrico di 6,7 e pertanto risulta stabile a pH acido, mentre precipita al pH neutro tissutale, presentando un lento ma costante rilascio dalla sede di iniezione (3-6). Gli studi finora condotti sull'utilizzo di glargine in pazienti con diabete tipo 1 hanno evidenziato che la somministrazione di questo analogo una volta al giorno è associata a un controllo glicemico equivalente o superiore a quello dell'insulina NPH somministrata 1,2 o più volte al giorno (7-12) con una significativa riduzione della frequenza di ipoglicemia notturna (9). Studi più recenti hanno dimostrato un'efficacia di glargine, come insulina basale, quasi sovrapponibile a quella dell'insulina rapida iniettata mediante microinfusore (13). Nel nostro studio sono stati confrontati gli effetti dell'analogo glargine rispetto a quelli dell'insulina NPH somministrati in pazienti con DM tipo 1 al fine di ottimizzare l'insulinemia basale nel corso di schemi di terapia MDI. I risultati sono stati inoltre confrontati con un gruppo di controllo di pazienti affetti da DM tipo 1 rimasti in terapia con NPH (somministrata 1-2 volte al giorno) associata a insulina regolare o fast-acting pre-prandiale. Abbiamo valutato gli effetti di glargine rispetto a NPH sulla glicemia a digiuno e sull'HbA<sub>1c</sub> e la variazione del

dosaggio insulinico sia globale sia nel rapporto basale/boli. In particolare, pazienti affetti da diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva con NPH (1 o 2 somministrazioni/die) e insulina regolare o fast acting pre-prandiale venivano posti in terapia con glargine considerando soprattutto due particolari condizioni quali una marcata instabilità dell'andamento glicemico e/o un elevato numero di ipoglicemie. Questo gruppo di pazienti è stato confrontato con un altro gruppo di diabetici tipo 1 rimasto in terapia insulinica intensiva con NPH (somministrata 1 o 2 volte al giorno) associata a boli pre-prandiali di insulina regolare o fast acting. La durata media del trattamento con glargine è risultata di 20 settimane.

Le caratteristiche dei due gruppi sono riassunte nella tabella I. I risultati dello studio sono riassunti nella tabella II. In particolare si può osservare una riduzione significativa della HbA<sub>1c</sub> nel gruppo trattato con glargine da 8,2% a 7,1% (p = 0,005), a termine del periodo di osservazione di 20 settimane.

Nei pazienti che hanno continuato a utilizzare l'insulina NPH si è comunque registrato un miglioramento del valore medio

Tab. I

	Pazienti trattati con glargine	Pazienti trattati con NPH
Pazienti totali	15	17
Sesso	M = 10; F = 5	M = 5; F = 12
Età (anni, media ± SD)	36,1 ± 12,1	37 ± 11
Durata diabete (anni) ± SD	13,2 ± 8,6	9,1 ± 5
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), media ± SD	23,6 ± 2,7	24,2 ± 3
C-Peptide (ng/mL), media ± SD	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0

della HbA<sub>1c</sub> (da 8,08% a 7,5%) ma, tuttavia, in maniera significativamente ridotta rispetto a quanto ottenuto nei pazienti trattati con glargine. Infatti, dopo 20 settimane di trattamento, si osserva una differenza a favore di glargine di 0,4%, pur essendo, al baseline, i due gruppi assolutamente confrontabili per valore di HbA<sub>1c</sub> media (8,2% glargine vs 8,08% NPH).

### Bibliografia

1. Barnett AH, Owens DR: Insulin analogues. *Lancet* **349**, 47-51, 1997
2. Cryer PE: Hypoglycemia is the limiting factor in management of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **15**, 42-46, 1999

Tab. II

		HbA <sub>1c</sub>	HbA <sub>1c</sub> end
Lantus	Media	8,2	7,1
	SD	1,1	0,7
NPH	Media	8,08	7,5
	SD	1	1

3. Galloway JA, Chance RB: Improving insulin therapy: achievements and challenges. *Horm Metab Res* **26**, 591-598, 1994
4. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R: Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men. *Diabetes Care* **23**, 813-819, 2000
5. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T: Time action-profile of the long acting insulin analog insulin glargine (HOE 901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* **23**, 644-649, 2000
6. Bolli GB, Owens DR : Insulin glargine. *Lancet* **365**, 443-445, 2000
7. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, for the US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 diabetes investigator Group: Basal Insulin Glargine versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* **23**, 1137-1142, 2000
8. Pieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E: Efficacy and safety of HOE 901 in patients with type 1 diabetes: a four week randomized, NPH insulin-controlled trial (abstract) *Diabetes* **47** (suppl 1), A 62, 1998
9. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, for the US Study Group of insulin glargine in type 1 diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 639-643, 2000
10. Standl E: Results of an international, multicentre, randomized 28-week study for the comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin in the intensified treatment (ICT) of type 1 diabetics. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **108** (suppl 1), 159 (abstract pFr107), 2000
11. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patient with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1666-1671, 2000
12. Lepore M, Kurzhals R, Pampanelli S, Fanelli CG, Bolli GB: Pharmacokinetics and dynamics of s.c. injection of the long acting insulin glargine (HOE 901) in T1DM. (abstract) *Diabetes* **48** (suppl 1), A 97, 1999
13. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* **49**, 2142-2148, 2000

### Alterazioni fisiopatologiche ed eterogeneità fenotipica del diabete di tipo 2

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

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

**Background.** I principali determinanti 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 propria utilizzazione (U). È possibile che ciascuno di questi 4 determinanti possa aiutare nell'identificazione di subfenotipi complessi nel diabete mellito tipo 2.

**Materiale e metodi.** Abbiamo misurato in 38 (30 M/8 F) sog-

getti, con diabete mellito tipo 2 (età:  $56 \pm 1$  anni, BMI:  $26,3 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>) in trattamento con sola dieta (9), o sulfoniluree (12), o sulfoniluree + biguanidi (17) sia l'insulino-resistenza della produzione endogena di G (IRGO:  $4,76 \pm 0,86$   $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  FFM), sia la sensibilità dell'U di G a I (IMGU:  $23,2 \pm 1,9$   $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  FFM) durante clamp euglicemico iperinsulinemico ( $I \sim 250$  pM con infusione di 3-<sup>3</sup>H-G). Inoltre sono state misurate la GE ( $1,19 \pm 0,06$  mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> FFM) a I basale (mediante diluizione del 3-<sup>3</sup>H-G) e la "forza" secretoria della  $\beta$ -cellula (OGTT  $\beta$ -index:  $3,77 \pm 0,18$  unità logaritmiche) derivata da un'analisi con modello minimo delle curve G/C-peptide durante un OGTT standard. Abbiamo selezionato il peggior quintile di ciascuno dei 4 determinanti. In ciascun sottogruppo ( $n = 8$ ) abbiamo confrontato il profilo dei 4 determinanti dell'omeostasi di G e del BMI con il profilo di riferimento ( $n = 38$ ), dopo trasformazione di ciascun valore di queste variabili nella rispettiva devianza normalizzata ( $z$ ), che per vincolo matematico ha media 0 e varianza 1.

**Risultati.** Il quintile con il peggior  $\beta$ -index ( $n = 8$ ) mostrava una distribuzione degli altri parametri che non differiva dal profilo di riferimento ( $n = 38$ ). Al contrario il profilo del peggior quintile di ciascuno degli altri 3 determinanti dell'omeostasi di G si allontanava dal profilo di riferimento non solo a livello della variabile di selezione (cioè IMGU, IRGO, GE), ma anche a livello di almeno uno degli altri parametri così da evidenziare l'esistenza di 3 subfenotipi metabolici complessi (rispettivamente: basso IMGU + elevato BMI, alto IRGO + ridotto OGTT  $\beta$ -index, bassa GE + ridotto IMGU). Poiché alcuni pazienti appartenevano a più di un subfenotipo, il numero totale di pazienti in questi 3 sottogruppi era di 19, cioè 50% del totale dei pazienti studiati.

**Conclusioni.** Il 50% dei soggetti studiati appartiene a uno di 3 subfenotipi complessi (IMGU + BMI, IRGO + difetto  $\beta$ -cellulare, GE + IMGU), mentre il rimanente 50% appartiene a un subfenotipo metabolico "misto" in cui la distribuzione dei traits è casuale. Questi dati possono avere importanti implicazioni in termini di storia naturale della malattia, suscettibilità alle complicanze e scelta del trattamento.

### Indici di insulino-sensibilità e di funzionalità beta cellulare in soggetti con intolleranza al glucosio

A. Tura, A. Kautzky-Willer\*, G. Pacini

ISIB-CNR, Padova; \*Dipartimento di Medicina 3, Clinica Universitaria di Vienna, Austria

**Introduzione.** Una diagnosi accurata della condizione di intolleranza al glucosio (IGT) potrebbe permettere appropriati interventi terapeutici per la prevenzione del diabete di tipo 2. Scopo dello studio è valutare se alcuni indici di insulino-sensibilità e funzionalità beta cellulare risultano significativamente differenti in soggetti con normale tolleranza al glucosio (NGT) e in soggetti con alterata tolleranza (IGT). In tal caso, infatti, tali indici potrebbero integrare l'informazione ottenuta dalla semplice misura della glicemia, fornendo un quadro più completo dello stato metabolico del soggetto, potenzialmente utile ai fini terapeutici.

**Metodologia.** Un gruppo di soggetti con una storia di Diabete gestazionale ( $n = 95$ ) è stato studiato 4-6 mesi dopo il parto. Sulla base del criterio ADA della glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio (OGTT), essi sono stati divisi in NGT ( $n = 76$ ,

$105 \pm 2$  mg/mL) e IGT ( $n = 19$ ,  $166 \pm 4$ ). I soggetti sono anche stati sottoposti a un test di tolleranza al glucosio intravenoso (IVGTT). È stato ottenuto dai soggetti il consenso informato allo studio.

Tramite un modello matematico recentemente proposto (1) è stato calcolato un indice di insulino-sensibilità da OGTT (OGIS). L'indice di insulino-sensibilità da IVGTT è stato calcolato tramite il tradizionale Modello Minimo ( $S_i$ ) (2).

Sono stati inoltre calcolati due ulteriori indici: il "Disposition Index" (DI) (3) e l'"Adaptation Index" (AI) (4). DI è un indice di tolleranza al glucosio che considera sia la insulino-sensibilità sia la concentrazione plasmatica dell'insulina. AI è un indice che descrive l'abilità della beta cellula di adattare la secrezione a variazioni di insulino-sensibilità.

DI dall'OGTT è dato da  $OGIS \cdot \text{dynAUC}_{ins_{30}}$ , con  $\text{dynAUC}_{ins_{30}}$  la componente soprabasale dell'area sotto la curva (AUC) dell'insulina plasmatica nei primi 30 minuti dell'OGTT. DI dall'IVGTT è dato da  $S_i \cdot \text{dynAUC}_{ins_{10}}$ , con  $\text{dynAUC}_{ins_{10}}$  la componente soprabasale dell'area sotto la curva (AUC) dell'insulina plasmatica nei primi 10 minuti dell'IVGTT.

AI dall'OGTT è dato da  $OGIS \cdot \text{dynTIS}_{30}$ , con  $\text{dynTIS}_{30}$  la componente soprabasale della quantità totale di insulina secreta dalle beta cellule nei primi 30 minuti dell'OGTT. La secrezione dell'insulina è stata stimata tramite modello matematico in base all'analisi della concentrazione dell'insulina e del C-peptide nel plasma. AI dall'IVGTT è dato da  $S_i \cdot \text{AUC}_{cp_{10}}$ , con  $\text{AUC}_{cp_{10}}$  l'AUC del C-peptide plasmatico nei primi 10 minuti dell'IVGTT. L' $\text{AUC}_{cp_{10}}$  è considerato un marker della secrezione beta cellulare durante un IVGTT.

**Risultati.** I risultati relativi all'OGTT sono riportati in tabella I.

Tab. I. Indici metabolici da OGTT

	Unità	NGT	IGT	p
OGIS	$\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$	$454 \pm 9$	$394 \pm 13$	$p = 0,003$
DI <sub>OGTT</sub>	$\text{nmol}\cdot\text{m}^{-2}$	$1,87 \pm 0,16$	$0,90 \pm 0,11$	$p = 0,004$
AI <sub>OGTT</sub>	$\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$	$1,27 \pm 0,14$	$0,55 \pm 0,07$	$p = 0,01$

I risultati relativi all'IVGTT sono riportati in tabella II.

Tab. II. Indici metabolici da IVGTT

	Unità	NGT	IGT	p
$S_i$	$10^{-4}\cdot\text{min}^{-1}/(\text{mU}/\text{mL})$	$4,19 \pm 0,31$	$2,81 \pm 0,44$	$p = 0,04$
DI <sub>IVGTT</sub>	(adimensionale)	$0,14 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$p = 0,003$
AI <sub>IVGTT</sub>	$10^{-4}/(\text{mU}/\text{ng})$	$165 \pm 13$	$102 \pm 17$	$p = 0,02$

**Discussione e conclusioni.** Gli indici considerati discriminano tra NGT e IGT, e quindi, fornendo un quadro più completo dello stato metabolico, possono essere di ausilio per una diagnosi accurata di condizione di intolleranza al glucosio. Studi su gruppi più ampi di soggetti potrebbero permettere il calcolo di un valore di soglia di tali indici discriminante tra condizione di normalità e condizione di intolleranza al glucosio.

**Bibliografia**

1. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ: A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* **24**, 539-548, 2001
2. Bergman RN: Toward physiological understanding of glucose tolerance. *Diabetes* **38**, 1512-1527, 1989
3. Kahn SE et al: Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* **42**, 663-1672, 1993
4. Ahrén B, Pacini G: Impaired adaptation of first phase insulin secretion in postmenopausal women with glucose intolerance. *Am J Physiol* **273**, E701-E707, 1997

**Efficacia clinica del dermasilk nel trattamento delle ulcere diabetiche**

C. Vinci, V. Bonollo

Centro Antidiabetico Osp. Civile Jesolo, USL 10 Veneto

**Introduzione.** Il piede diabetico è legato alla presenza di complicanze croniche del diabete (vasculopatia e neuropatia) a livello degli arti inferiori, aggravate dalla maggiore suscettibilità alle infezioni presenti nel diabetico e dallo scompenso metabolico. La lesione tende a cronicizzare e restare così più esposta a rischio di infezione. Il trattamento dell'ulcera evita che questa esiti in amputazione (1).

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia della medicazione effettuata con dermasilk nel trattamento di ulcere di difficile guarigione e ulcere che non avevano risposto ad altri trattamenti.

**Metodologia.** Il Dermasilk ([www.alpretec.com](http://www.alpretec.com)) è un materiale che da alcuni anni viene utilizzato per la dermatite atopica nei bambini (2). Si tratta di seta naturale polimerizzata con AEM5772/5 AEGIS (aminoquaternario antibatterico a largo spettro), in grado di avere *in vitro* un potere battericida del 92-95% entro 1 h.

Abbiamo utilizzato questo materiale in 18 pazienti afferenti presso il nostro ambulatorio del piede diabetico nel periodo che va dal 12-2002 fino a 8-2003. Di questi pazienti il tipo di ulcera era vario: 3 venose, 4 arteriose, 3 artero-venose, 5 neuropatiche, 2 micosi, 1 ulcera come esito di amputazione metatarsale. L'età media di questi pazienti era 72,6 anni (con range tra 52 e 94 anni) e le ulcere erano insorte mediamente 9 mesi

(con range tra 2 e 36 mesi) prima di iniziare il trattamento con Dermasilk. Quasi tutte le ulcere erano infette per cui è stato associato trattamento antibiotico per via orale e/o parenterale per un periodo variabile da 7 gg a 4 mesi. In 4 dei pazienti con vasculopatia è stata eseguita l'angioplastica.

La medicazione veniva effettuata nel seguente modo: dopo lavaggio con fisiologica, le ulcere venivano disinfettate con betadine e medicate con Dermasilk con cambio giornaliero od ogni 2 gg.

È stata valutata la riduzione dell'area di lesione, l'aspetto della cute perilesionale, l'estensione dell'area di arrossamento/edema, la prevenzione delle infezioni, la maneggevolezza per l'operatore e la compliance del paziente. I pazienti venivano informati sul tipo di medicazione che veniva effettuato.

**Risultati.** Abbiamo potuto constatare già dopo 3-7 gg la presenza di processi rigenerativi e dopo ca. 60 gg la vastità delle lesioni si era ridotta a 1/6 rispetto a quella iniziale e la sintomatologia dolorosa (nelle ulcere vascolari) era alquanto diminuita. I tamponi eseguiti risultavano essere positivi a: 35% *St. aureus* meticillino e non-meticillino resistente, 15% *Pseudomonas aeruginosa*, e la restante parte: *E. coli*, *Klebsiella*, *Candida*, *St. epidermidis* meticillino-resistente, *Serratia* e *Streptococco d-emolitico*.

**Discussione.** Uno studio recente (3) ha riportato che il tessuto di seta sarebbe in grado di aumentare la sintesi di collagene, ridurre l'edema legato alla flogosi e promuovere l'epitelizzazione. Inoltre l'associazione con AEM 5772/5 AEGIS ridurrebbe la carica batterica favorendo e accelerando la guarigione. La maggior parte delle ulcere da noi trattate erano cronicizzate e non rispondevano più alle medicazioni convenzionali.

**Conclusioni.** Possiamo concludere che la medicazione con dermasilk è utile nel trattamento delle ulcere nel piede diabetico, in particolar modo è risultata efficace nell'uso delle ulcere artero-venose e nel trattamento delle micosi interdigitali. Inoltre il paziente accetta volentieri questo tipo di medicazione ed è in grado di gestirlo anche domiciliariamente.

**Bibliografia**

1. Mayfield JA et al: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* **21**, 2161, 1998
2. Hermanns JF et al: Beneficial effect of softened fabrics on atopic skin. *Dermatol* **2**, 167-170, 2001
3. Sugihara A et al: Protective effects of a silk film on epidermal recovery from full-thickness skin wound. *Exp Biol Med* **225**, 58-64, 2000