

## Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

### Congresso Regionale di Diabetologia SID-AMD-OSDI-ANDID

Udine, 29 settembre 2007

Comitato Scientifico: E. Levis, C. Taboga, A. Zanella, G. Zanette

#### Riassunti

##### Ruolo dell'osteoprotegerina nello sviluppo del danno aterosclerotico in un modello sperimentale di diabete

Candido R<sup>1</sup>, Bernardi S<sup>2</sup>, Toffoli B<sup>2</sup>, Secchiero P<sup>3</sup>, Corallini F<sup>3</sup>, Caroli E<sup>1</sup>, Manca E<sup>1</sup>, Cattin L<sup>4</sup>, Da Col P<sup>1</sup>, Zauli G<sup>5</sup>, Carretta R<sup>2</sup>, Fabris B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SO Centro Diabetologico, ASS 1 Triestina; <sup>2</sup>Dip. di Medicina Clinica e Neurologia Università di Trieste; <sup>3</sup>Dip. di Morfologia ed Embriologia, Università di Ferrara; <sup>4</sup>SC III Medica, Azienda Universitaria-Ospedaliera Triestina; <sup>5</sup>Dip. di Morfologia Umana Normale, Università di Trieste, Trieste-Ferrara

Le cause responsabili dell'accelerata aterosclerosi in corso di diabete mellito sono ancora in gran parte non chiarite. L'osteoprotegerina (OPG) è uno dei nuovi membri della superfamiglia delle citochine facenti capo al TNF-alfa. Sebbene l'OPG sia stata prevalentemente studiata come glicoproteina coinvolta nel metabolismo osseo, recentemente si è osservato come questa proteina possa essere coinvolta nella fisiopatologia della parete vascolare. Scopo del nostro studio è stato pertanto quello di definire il ruolo dell'OPG nello sviluppo della lesione aterosclerotica associata al diabete. Lo studio è stato condotto su topi "knock-out" per l'apolipoproteina E resi diabetici attraverso la somministrazione di streptozotocina per 3 mesi. Gli animali diabetici venivano trattati ogni 3 settimane con OPG ricombinante umano (DOPG). Un gruppo di animali non diabetici fungeva da controllo negativo (C), mentre un gruppo di topi diabetici non trattati (D) fungeva da controllo positivo. Ogni 2 settimane venivano valutati il peso corporeo, la pressione arteriosa e la glicemia. A fine studio era valutata l'estensione delle lesioni aterosclerotiche a livello aortico e la complessità delle placche (analisi del contenuto di collagene, proliferazione cellulare intra-placca, infiltrazione macrofagica e di cellule muscolari lisce). Gli animali D evidenziavano un significativo aumento delle lesioni aterosclerotiche (D:  $1,6 \pm 0,1\%$  vs C:  $0,18 \pm 0,08\%$ ;  $p < 0,01$ ) e una maggiore complessità della placca come dimostrato dall'incremento di collagene (D:  $4,7 \pm 0,7\%$  vs C:  $1,53 \pm 0,26\%$ ;  $p < 0,01$ ), della proliferazione cellulare (D:  $29,8 \pm 2,3\%$  vs C:  $17,7 \pm 2,7\%$ ;  $p < 0,01$ ), dell'infiltrazione macrofagica e delle cellule muscolari lisce (D:  $4,87 \pm 1,1\%$  vs C:  $1,29 \pm 0,37\%$ ;  $p < 0,01$ ). La somministrazione di OPG negli animali diabetici determinava un significativo ulteriore incremento nello sviluppo della placca aterosclerotica (DOPG:  $2,3 \pm 0,2\%$ ;  $p < 0,01$  vs D). Inoltre, il trattamento con OPG induceva un significativo aumento nel numero delle cellule muscolari lisce e della proliferazione cellulare nella placca, mentre non vi erano differenze significative nel contenuto di collagene e di macrofagi. In conclusione, questo studio dimostra come l'OPG induca un significativo incremento nell'estensione delle lesioni aterosclerotiche indotte dal diabete rappresentando un possibile nuovo target terapeutico della vasculopatia diabetica.

##### Aterosclerosi e rischio cardiovascolare globale: outcome a 1 anno in soggetti sottoposti ad angioplastica carotidea

Cavarape A<sup>1</sup>, Bais B<sup>2</sup>, Basile D<sup>1</sup>, Kleiner A<sup>1</sup>, Pavan V<sup>1</sup>, Montanari M<sup>3</sup>, Piccoli GL<sup>4</sup>, Giacomello R<sup>5</sup>, Falletti E<sup>5</sup>, Bazzocchi M<sup>3</sup>, Gasparini D<sup>4</sup>, Sechi LA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica; <sup>2</sup>Div. Medicina Interna 2; <sup>3</sup>Istituto di Radiologia; <sup>4</sup>SOC Radiodiagnostica; <sup>5</sup>Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine

**Obiettivo.** In una popolazione di 122 soggetti sottoposti a PTA e *stenting* della carotide interna, abbiamo valutato fattori di rischio e comorbilità, outcome clinico e strumentale a 30 giorni e a un anno dall'intervento.

**Materiale e metodi.** Abbiamo arruolato 122 pazienti, con stenosi carotidea significativa, valutati o per sintomi neurologici o per riscontro di stenosi carotidea asintomatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, a determinazione di parametri biumorali di rischio cardiovascolare e ad accertamenti strumentali (ecoDoppler e angio TC TSA, TC encefalo) per l'indicazione a intervento di rivascolarizzazione. I pazienti sono stati rivalutati clinicamente e con eco-Doppler a 1 e 12 mesi dalla rivascolarizzazione.

**Risultati.** Dei 122 pazienti, 50 (41%) erano sintomatici, 72 (59%) asintomatici. I principali fattori di rischio anamnestici erano ipertensione (84%), storia di fumo (75%), dislipidemia (62%), diabete (34%). Dopo OGTT, risultava aumentata la percentuale di pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico, quali diabete (44%), IGT (17%), IFG (3%), misconosciute all'anamnesi nel 31% dei casi. Gli eventi ischemici cerebrovascolari tra i sintomatici sono stati: 21 *major stroke*, 11 *minor stroke*, 16 TIA, 12 amaurosi fugaci. Gli eventi periprocedurali sono stati: 6 TIA, 1 ictus ischemico, 1 ictus emorragico. Gli outcome cumulativi a 12 mesi dalla procedura sono stati 22 eventi cerebrovascolari di cui 1 ictus emorragico (0,8%), 6 ictus ischemici (4,9%), 15 TIA (12,2%). Nessun paziente è deceduto per *stroke* fatale, 2 (1,6%) per IMA fatale; 1 paziente (0,8%) per neoplasia.

**Conclusioni.** L'angioplastica carotidea con *stenting* e uso di emboli-*protection device* si è dimostrata una procedura efficace, con un'accettabile incidenza di eventi avversi (*stroke/death rate*) e restenosi.

##### Iperglicemia durante infarto miocardico acuto (STEMI) trattato con angioplastica coronarica (PCI): significato prognostico

De Monte A, Perkan A, Vitella G, Rakar S, Della Grazia E, Salvi A, Sinagra G

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste

**Introduzione.** L'iperglicemia acuta durante STEMI determina un aumento del rischio di morbilità e di mortalità soprattutto nei

soggetti non diabetici, ma in letteratura ci sono ancora pochi dati.

**Scopo dello studio.** Valutare la prevalenza dell'iperglicemia acuta nei non diabetici con STEMI trattati con PCI (primaria o di salvataggio) e il suo impatto prognostico sulla rivascularizzazione e sul decorso clinico intra- ed extraospedaliero.

**Metodi.** 184 pazienti con STEMI sono stati arruolati nel registro della PCI della Cardiologia di Trieste. I valori di glicemia sono stati ritenuti nella norma se  $\leq 110$  mg/dl. La popolazione di studio è stata così suddivisa in 3 sottogruppi: non diabetici normoglicemici (n = 22; 12%), non diabetici iperglicemici (n = 104; 57%) e diabetici (n = 58; 31%).

**Risultati.** Per i parametri considerati il gruppo di iperglicemici non diabetici si pone con tendenza intermedia tra i non diabetici normoglicemici e i diabetici. Gli iperglicemici non diabetici presentano un rischio di morte doppio rispetto ai normoglicemici e un aumento significativo di alterata glicemia a digiuno (IFG) nel follow-up (24,8% vs 9,1%, p = 0,001).

	Normoglicemici	Iperglicemici	Diabetici	p
Età	62 ± 12	64 ± 12	69 ± 13	< 0,05
Arteriopatia arti inf.	13%	19%	36%	< 0,05
TIMI risk score	3,2 ± 1,6	3,9 ± 2,3	5,0 ± 2,3	< 0,05
Tempo d'ischemia	91 ± 77	134 ± 117	197 ± 227	< 0,05
Flusso TIMI post PCI	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,7	2,6 ± 0,7	< 0,05
Scompenso cardiaco	17%	21%	38%	< 0,05
Mortalità a 30 gg	4%	10%	15%	ns

**Conclusioni.** Nello STEMI l'iperglicemia acuta si associa a prognosi peggiore anche nei soggetti non diabetici e individua una classe di rischio intermedia tra i non diabetici e i diabetici, che potrebbe beneficiare di un trattamento cardiovascolare e metabolico più intensivo. L'iperglicemia acuta è predittiva di IFG e suggerisce una stadiazione metabolica per una migliore prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

#### Prevalenza e significato prognostico del diabete mellito nell'infarto miocardico acuto (STEMI) trattato con angioplastica (PCI) primaria

De Monte A, Perkan A, Vitella G, Rakar S, Della Grazia E, Salvi A, Sinagra G

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste

**Introduzione.** È noto che i soggetti diabetici hanno prognosi peggiore rispetto ai non diabetici dopo infarto miocardico acuto; la PCI è considerata il miglior trattamento riperfusivo nei soggetti con STEMI, soprattutto se diabetici.

**Scopo dello studio.** Valutare la prevalenza del diabete mellito nei soggetti con STEMI trattati con PCI emergente (primaria o di salvataggio) e l'impatto prognostico sulla rivascularizzazione e sul decorso clinico intra- ed extraospedaliero.

**Materiale e metodi.** 290 soggetti con STEMI trattato con angioplastica sono stati arruolati nel registro dell'angioplastica coronarica della Cardiologia di Trieste. Di questi soggetti 89 (31%) risultavano diabetici (diabete anamnestico o misconosciuto).

**Risultati.** Il gruppo di soggetti diabetici ha età media più elevata (p = 0,001), prevalente sesso maschile (p = 0,018), più frequente ipertensione arteriosa (p < 0,0001), arteriopatia ostruttiva agli arti inferiori (p = 0,0001), più elevata frequenza cardiaca (p = 0,011) e TIMI risk score (p < 0,001). I dati sulla procedura riperfusiva non indicano differenze di trattamento tra i due gruppi, ma i diabetici hanno utilizzato un numero maggiore di stent (p = 0,005), sono stati più trattati con inibitore di GP

IIb/IIIa (57% vs 44%); i pazienti diabetici hanno maggiore evoluzione elettrocardiografica in onde di necrosi (p = 0,0001) e il decorso post-riperfusivo presenta maggior disfunzione ventricolare sinistra medio-severa (p = 0,012) con scompenso cardiaco congestizio (p = 0,006). Il sopraslivellamento ST post-procedurale era maggiore nei diabetici (p = 0,03) con flusso TIMI finale più basso (p = 0,01). Il trattamento farmacologico era sovrapponibile nei 2 gruppi di pazienti. L'analisi cumulativa dei soggetti con almeno 1 evento clinico in follow-up a 30 giorni, evidenzia un trend sfavorevole per i diabetici (16% vs 25%; p = 0,10). Il gruppo dei diabetici presenta inoltre un tempo d'ischemia significativamente più elevato (p = 0,027).

**Conclusioni.** Nel nostro registro, la prevalenza del diabete mellito nei soggetti con STEMI trattati con PCI è superiore a tutti i valori finora ricavati dai registri nazionali e internazionali (31% vs 13-27%). Il diabete determina in questi soggetti una prognosi intraospedaliera e a 30 giorni peggiore anche dopo trattamento riperfusivo e farmacologico ottimale.

#### Il modello della Group Care applicato al trattamento dell'obesità refrattaria: descrizione della metodica e risultati preliminari sul peso, sull'immagine corporea e sullo stato di salute

De Pol L<sup>1</sup>, Cagol M<sup>2</sup>, Piva R<sup>1</sup>, Armellini M<sup>1</sup>, Chiandetti R<sup>1</sup>, Taboga C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nutrizione Clinica; <sup>2</sup>Clinica Psichiatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia di Udine

L'obesità è una malattia cronica a genesi polifattoriale, diffusione epidemica, con elevate morbilità e mortalità. La storia degli obesi è caratterizzata da varie diete ipocaloriche e infruttuosi tentativi di calo ponderale. Si è pertanto puntato a modificare lo stile di vita, più che la sola alimentazione, utilizzando strumenti di coinvolgimento e di rinforzo applicati nel lungo termine. Abbiamo utilizzato la *group care* (GC), adattando all'obesità un modello finora applicato al diabete tipo 2.

**Materiale e metodi.** A 42 obesi (4 M; 38 F) di vario grado (I = 19, II = 15, III = 8), età 51 anni (range 33-75), al termine dell'approccio individuale (AI) è stato proposto di proseguire con la GC che prevede 8 incontri educativi di gruppo, condotti da un infermiere e/o dietista, nell'arco di 6 mesi e successivi follow-up semestrali con valutazione di BMI, stato di salute (*short form 36*, SF-36) e immagine corporea (*body image avoidance questionnaire*, BIAQ). Hanno completato il programma 33 casi (*dropout* 21%) rispetto ai quali sono stati analizzati i dati con il t-test a due code per dati appaiati e significatività di p < 0,05. Si tratta di 4 M e 29 F; età 53 (33-75) anni; BMI I = 17, II = 10, III = 6.

**Risultati.** Con la GC si sono ottenuti risultati significativi fino ai 12 mesi: il BMI (base = 37,4 ± 6,2 DS; AI = 35,1 ± 5,1, p = ns; GC = 33,9 ± 5,9, p = 0,03) è poi risalito; all'SF-36 sono migliorati l'attività fisica (AF), il ruolo fisico (RF) e l'attività sociale (AS); al BIAQ sono migliorati il controllo alimentare (CA), la modalità di abbigliamento (A) e il punteggio totale. Ai 18 mesi nessuna differenza risultava significativa. La presenza media agli incontri è stata dell'80%.

**Conclusioni.** La GC consente un miglioramento della riduzione del peso ottenuta con l'AI, e un miglioramento dello stato di salute e dell'immagine corporea. Il programma educativo non prevede medicalizzazione dei pazienti, salvo problemi specifici. Dai nostri dati preliminari neanche l'approccio combinato individuale/di gruppo consente risultati a lungo termine, che vadano oltre la sospensione dell'intervento, e di migliorare la percentuale di *dropout* di cui sono gravati gli interventi volti a migliorare lo stile di vita.

### La rivascularizzazione endoluminale nel trattamento del piede diabetico ischemico: valutazione degli esiti

Miniussi PM

SO Medicina Interna, Ambulatorio per la cura del piede diabetico, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, sede di Cividale del Friuli

Tra l'1.01.2004 e il 30.05.2006 sono state trattate con diverse tecniche endovascolari 35 lesioni ischemiche in 29 pazienti. Livelli di lesione sec. Texas University: 1C 11, 1D 2, 2C 1, 2D 1, 3C 7, 3D 13. 19 lesioni sono state trattate con una seduta angiografica, 11 con due, 2 con tre e 2 con quattro e una con 5 sedute. È stata tentata la dilatazione di 123 segmenti arteriosi: 1 a livello di iliaca comune, 3 di iliaca esterna, 2 di femorale comune e 2 di femorale profonda, 14 di femorale superficiale, 15 di poplitea (1 fallimento), 18 di tibiale posteriore (6 fallimenti), 6 di tronco tibio-peroneale, 18 di tibiale anteriore (9 fallimenti), 6 di peroniera (4 fallimenti).

In prima seduta sono stati trattati 68 segmenti arteriosi (9 fallimenti in 5 pazienti); nella seconda 35 sedi (18 ripetizioni nella stessa sede, 17 sedi diverse); nella terza 12 sedi (7 doppia e 5 unica ripetizione nella stessa sede; nessuna sede nuova). Unica complicanza un ematoma riassorbito in sede di puntura arteriosa.

**Follow-up.** 2 decessi (uno non correlato al piede diabetico); 4 amputazioni maggiori; 13 amputazioni minori; 9 guarigioni con *restitutio ad integrum*; 4 lesioni ancora aperte; 2 pazienti risultano dispersi. Nei 5 pazienti con rivascularizzazione fallita al primo tentativo: 1 amputazione di gamba, 2 amputazioni minori, 1 decesso, 1 disperso.

**Conclusioni.** La rivascularizzazione endoluminale del piede diabetico è procedura sicura, ripetibile ed efficace nel contribuire alla guarigione delle lesioni, con risultati discreti anche nelle lesioni più gravi. Risultati immediati peggiori nelle lesioni sottogonocole, ma con esiti complessivi soddisfacenti inserendo la rivascularizzazione in un processo diagnostico e terapeutico pluridisciplinare.

Pur nell'esiguità dei dati, sembra possedere un valore predittivo negativo il fallimento della rivascularizzazione al primo tentativo, qualunque siano le sedi interessate.

L'elevata percentuale di lesioni al 3° livello che esitano in amputazione anche solo minore conferma la necessità di intervenire in uno stadio più precoce.

### Diabete e gravidanza nelle diverse etnie. Casistica del Servizio di Diabetologia di Monfalcone

Muraro R, Tortul C, Cernigoi AM

ASS 2 "Isontina", Presidio Ospedaliero di Monfalcone, Servizio di Diabetologia, Monfalcone

In corso di diabete gestazionale o di gravidanza in donna diabetica, l'adozione di procedure per la diagnosi e il trattamento, tendono a ridurre l'elevato tasso di malformazioni fetali. Tra il 2000 e il 2006 abbiamo seguito 410 gestanti con GDM, G-IGT o con alterazione della curva OGCT. Abbiamo rilevato un incremento costante delle pazienti straniere (dal 15,6% al 29,4%) con una predominanza dal Bangladesh. Per far fronte alle difficoltà linguistiche, culturali, religiose e di comunicazione è stato necessario adottare protocolli educativi e di monitoraggio specifici per le varie situazioni etniche con supporti educativi per l'anamnesi alimentare e l'educazione, multilingue e figurati.

Scopo dello studio è stato di valutare gli outcome delle gravidanze in donne straniere rispetto a quelle italiane a seconda del metodo seguito.

L'analisi dei risultati ha indicato che l'incremento ponderale in gravidanza nelle donne trattate con sola dieta, è stato simile tra Italiane e Straniere. L'incremento ponderale in corso di terapia insulinica è stato maggiore nelle gravidanze italiane rispetto alle gestanti straniere. Nelle gestanti trattate con insulina, quelle italiane hanno un BMI medio pregravidico di 27,9 mentre quelle del Bangladesh partono con un BMI < a 25. La settimana gestazionale, alla diagnosi, nelle donne del Bangladesh è stata di 16,5 settimane rispetto a 25 settimane nelle donne italiane. Significativa l'alta percentuale di terapia insulinica nelle gravide dal Bangladesh rispetto alle italiane e alle altre straniere.

I risultati ottenuti nelle gravidanze italiane e straniere ha dimostrato la validità dei metodi educativo-nutrizionali alternativi. L'elevata percentuale di terapia insulinica nelle gestanti di etnia Bangladesh non è imputabile a difficoltà di adesione a una terapia nutrizionale, ma a fattori genetici, come riscontrato in letteratura.

### Il sensore sottocutaneo di glucosio (Guardian RT Medtronic®), utilizzato nella gravidanza diabetica e nel diabete gestazionale, migliora il compenso metabolico permettendo un importante risparmio di risorse

Velussi M<sup>1</sup>, Bernardini M<sup>2</sup>, Soini V<sup>2</sup>, Limone A<sup>2</sup>, Businelli C<sup>2</sup>, Alberico S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Casa di Cura Pineta del Carso; <sup>2</sup>IRCSS Burlo Garofalo

**Premessa.** Nella gravidanza della diabetica e nel diabete gestazionale il compenso metabolico ottimale (in particolare della fase postprandiale) assicura un rischio di complicanze fetali molto ridotto e vicino a quello delle donne non diabetiche.

**Scopo dello studio.** Accertare la possibilità di monitorare *real time* con Guardian RT (GRT) la glicemia di gravide tipo 1, tipo 2 e con diabete gestazionale nella loro vita normale a domicilio in confronto al precedente metodo del monitoraggio ospedaliero.

**Materiale e metodi.** 50 gravide (80% con diabete gestazionale, 15% tipo 1, 5% tipo 2), età mediana 29 anni, BMI all'inizio delle gestazione  $26,5 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup>, pressione sistolica media  $125 \pm 6$  e diastolica  $75 \pm 4$ , reclutate al momento dell'accertamento dello stato di gravidanza, dopo aver ottenuto il loro consenso informato, sono state sottoposte a monitoraggio con GRT per 72 ore 3 volte nel corso della gestazione (settimana 4-6, settimana 16-18 e settimana 32-34) e la loro terapia è stata modificata in base ai risultati del monitoraggio sottocutaneo *real time* a intervalli di 5 minuti, eseguito nella loro vita reale in confronto al precedente schema di controllo che prevedeva 2 giorni di ricovero per tre volte nel corso della gravidanza con prelievi per la determinazione della glicemia ogni 3 ore. Alla fine di ogni monitoraggio le pazienti si sono presentate ambulatoriamente per lo scarico e il salvataggio dei dati del monitoraggio e hanno avuto modo di discutere con il medico loro assegnato le modificazioni della terapia necessarie per assicurare il compenso metabolico ottimale, dopo aver esaminato anche le modifiche della terapia eseguite dalle pazienti sulla base del monitoraggio glicemico osservato sul display del GRT.

**Risultati.** Nessuna gravida ha dovuto interrompere il monitoraggio per motivi tecnici o per effetti collaterali, tutte hanno potuto osservare in diretta il profilo glicemico pre- inter- e postprandiale, hanno avuto modo di correggere i picchi iperglicemici postprandiali secondo le indicazioni terapeutiche ricevute all'inizio del monitoraggio e di applicarle favorevolmente fino al monitoraggio successivo. Sono in corso di analisi statistica le aree sotto la curva dei profili glicemici, l'HbA<sub>1c</sub> e il picco postprandiale delle gravide monitorate con GRT rispetto a gravide di controllo non sottoposte a monitoraggio GRT.

**Conclusioni.** La metodica GRT domiciliare ha riscosso grande favore fra le pazienti, si è calcolato un risparmio di circa 1200

Euro per ogni ricovero non eseguito rispetto a circa 100 Euro del costo del materiale per il monitoraggio sottocutaneo e il metodo è sotto attenta analisi da parte delle autorità amministrative per poterlo proporre come nuovo standard di monitoraggio della gravidanza diabetica.

**L'associazione rosiglitazone + metformina (Avandamet®) abbatte in 6 mesi la resistenza insulinica di diabetici tipo 2 non a target dopo 30 mesi di terapia con metformina**

Velussi M

Casa di Cura "Pineta del Carso" Aurisina (TS)

**Premessa.** La resistenza insulinica caratterizza il diabete tipo 2 e ne condiziona i risultati terapeutici.

**Scopo dello studio.** Ridurre significativamente la resistenza insulinica di soggetti tipo 2 caratterizzati da resistenza insulinica per dimostrata iperproduzione insulinica durante pasto di prova.

**Materiale e metodi.** 30 diabetici tipo 2 (20 maschi e 10 femmine, età media  $60 \pm 4$  anni, durata di diabete  $9 \pm 3$  anni, BMI  $29,5 \pm 1,3$  kg/m<sup>2</sup>, sistolica media  $135 \pm 4$  e diastolica media  $78 \pm 5$  mmHg) in stato di scompenso metabolico persistente (HbA<sub>1c</sub> media  $9,3 \pm 0,9\%$  da più di 1 anno), in terapia di associazione (glibenclamide 15 mg + metformina 1500 mg/die), candidati clinicamente al trattamento insulinico di sostituzione, sono stati sottoposti a pasto di prova da 420 Kcal (CHO 55%, proteine 17%, grassi 28%) all'inizio dello studio. Hanno dimostrato al prelievo basale e a 30', 60' e 120' dopo il pasto, in assenza di terapia antidiabetica orale, una produzione di C-peptide di gran lunga superiore al valore massimo normale (0,8-4 µg/ml nel

nostro laboratorio):  $5,2 \pm 0,6$  basale,  $6,99 \pm 0,7$  30' dopo il pasto,  $8,07 \pm 0,7$  60' dopo il pasto e  $9,2 \pm 0,5$  µg/ml 120' dopo il pasto. Sono stati pertanto posti in terapia con repaglinide 6 mg/die e metformina 2500 mg/die. Con tale terapia, ripetendo il pasto di prova al tempo 6, 18, 30 mesi, hanno dimostrato un iniziale significativo miglioramento ai tempi 6 (HbA<sub>1c</sub>  $8,5 \pm 0,4\%$ ;  $p < 0,01$  e C-peptide  $3,7 \pm 0,4$ ,  $6,7 \pm 0,7$ ,  $6,7 \pm 0,6$  e  $5,4 \pm 0,3$  µg/ml;  $p < 0,01$  verso il basale) e 18 mesi (HbA<sub>1c</sub>  $8,05 \pm 0,6\%$  e C-peptide  $2,9 \pm 0,3$ ,  $5,7 \pm 0,4$ ,  $5,4 \pm 0,3$ ,  $2,9 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$  verso 6 mesi). Il miglioramento di questi parametri però non è ulteriormente progredito a 30 mesi e si è dimostrato non in accordo con le linee guida esistenti. La terapia dei tipi 2 è stata quindi cambiata in Avandamet 2 mg/1000 mg 2 cp/die + repaglinide 6 mg.

**Risultati.** Dopo 6 mesi di terapia con Avandamet l'HbA<sub>1c</sub> è significativamente migliorata ( $6,9 \pm 0,4\%$ ;  $p < 0,01$  verso 18 mesi e la curva di secrezione del C-peptide durante pasto di prova ( $2,2 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,4$ ,  $4,2 \pm 0,5$ ,  $2,7 \pm 0,5$  µg/ml;  $p < 0,01$  verso 18 mesi) si è definitivamente avvicinata alla curva di soggetti sani di controllo (5 maschi e 5 femmine non diabetici e senza familiarità diabetica con C peptide durante pasto di prova ( $1,9 \pm 0,4$ ,  $3,9 \pm 0,3$ ,  $3,81 \pm 0,2$ ,  $2,1 \pm 0,3$  µg/ml) con concomitante significativo miglioramento della media glicemica e della glicemia a digiuno.

**Conclusione.** L'associazione preconstituita rosiglitazone + metformina (Avandamet 2/1000 mg®) insieme alla repaglinide 6 mg/die è in grado di diminuire significativamente la resistenza insulinica di diabetici tipo 2 sottoposti a pasti di prova seriatim ai tempi 0, 6, 18, 30 e 36 mesi intesi a valutare la loro produzione di C-peptide e di ripristinare una curva di secrezione di C-peptide simile ai controlli.