

Riunione annuale congiunta AMD Campania, 2010

Presidenti regionali: AMD, Nicoletta De Rosa - SID, Olga Vaccaro

L'Ezetimibe influenza positivamente il profilo postprandiale delle lipoproteine ricche in trigliceridi in pazienti con diabete mellito tipo 2

L. Bozzetto, G. Annuzzi, G. Della Corte, L. Patti, P. Cipriano, A. Strazzullo, L. Di Capua, G. Riccardi, AA. Rivellese

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II di Napoli.

Razionale e scopo. I pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) presentano, in fase postprandiale, un' elevata produzione di chilomicroni arricchiti in colesterolo ed una prolungata persistenza in circolo dei loro remnants, oltre che un'anomala produzione di VLDL. Tali alterazioni costituiscono un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. L'Ezetimibe riduce il colesterolo LDL inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo e mediante questo stesso meccanismo d'azione potrebbe influenzare anche il profilo lipidico postprandiale, altamente aterogeno, dei pazienti con DM2. Pertanto abbiamo valutato se l'ezetimibe influenzi la composizione ed il numero delle particelle ricche in trigliceridi, a digiuno e dopo un pasto test, in questi pazienti.

Materiali e metodi. Quindici pazienti con DM2 e ipercolesterolemia hanno seguito, in ordine casuale, due trattamenti di sei settimane con ezetimibe 10mg + simvastatina 20mg (EZE+S) e con placebo + simvastatina 20mg (P+S), intervallati da un periodo di sospensione di 6 settimane. Alla fine di ciascun trattamento, sono stati valutati le concentrazioni nel plasma e nelle frazioni lipoproteiche (separate mediante ultracentrifugazione in gradiente discontinuo di densità) di lipidi, apoB48 e apoB100 prima e durante le sei ore successive ad un pasto test ricco in grassi.

Risultati. A digiuno, EZE+S, rispetto a P+S, ha ridotto significativamente le concentrazioni di colesterolo nei chilomicroni (0.19 ± 0.12 vs. 0.83 ± 1.41 mg/dl, $M \pm SD$, $p < 0.05$), nelle IDL (4.7 ± 2.0 vs. 6.5 ± 1.9 mg/dl, $p < 0.05$), e nelle LDL (56.5 ± 13.6 vs. 76.9 ± 21.2 mg/dl, $p < 0.001$), e le concentrazioni di trigliceridi nei chilomicroni (3.6 ± 2.6 vs. 10.9 ± 17.8 mg/dl, $p < 0.05$). L'area postprandiale totale del colesterolo era minore dopo EZE+S che dopo P+S in: chilomicroni 4.4 ± 2.7 vs. 8.3 ± 8.7 , IDL 22 ± 8 vs. 31 ± 9 , e LDL 334 ± 79 vs. 452 ± 116 mg/dlx6h; $p < 0.005$ per tutti). Il contenuto in apoB100 delle LDL (sia a digiuno che in

fase postprandiale) e delle IDL (sei ore dopo il pasto) era significativamente più basso dopo EZE+S che dopo P+S. Il contenuto in apoB48 dei chilomicroni era minore dopo EZE+S che dopo P+S durante tutta la fase postprandiale. Tale differenza raggiungeva la significatività statistica alla quarta ora.

Conclusioni. Un trattamento di 6 settimane con ezetimibe e simvastatina, rispetto alla simvastatina da sola influenza positivamente il profilo lipoproteico postprandiale dei pazienti con DM2 in quanto riduce il contenuto in colesterolo ed, in misura minore, il numero delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Gli effetti sulla composizione delle lipoproteine è stata osservata sia in fase postprandiale che a digiuno. Ciò riflette un'azione prolungata sulle lipoproteine di origine intestinale da parte dell'ezetimibe che, determinando anche una maggiore riduzione del colesterolo LDL, genera un profilo lipoproteico meno aterogeno rispetto a quello della sola statina.

Effetti sui fattori di rischio cardiovascolare del trattamento con exenatide

G. Capuano, L. Lo Conte, G. Clemente, P. Calatola

Centro Diabetologico ASL Salerno Distretto 66

Premessa e scopo dello studio. Gli incretino-mimetici e i farmaci correlati sono in grado di ridurre i livelli glicemici e l'emoglobina glicosilata a fronte di una riduzione sia del peso che dei livelli insulinemici ma hanno anche importanti effetti ancillari sul sistema cardiovascolare:

Effetto natriuretico (aumento dell'escrezione di sodio dose-dipendente) e quindi riduzione dei valori pressori con una consensuale riduzione della proteinuria e della microalbuminuria.

Il GLP-1 esplica tali azioni attraverso il legame con uno specifico recettore (GLP-1R) accoppiato a proteine G e all'adenilato ciclasi. Il GLP-1R è espresso in numerosi organi e sistemi tra i quali il pancreas, il cervello, il cuore, il rene e l'endotelio vascolare. Il GLP-1 è inoltre associato ad aumento del colesterolo HDL e ad una modesta riduzione del colesterolo LDL ma anche, in maniera più significativa, dei trigliceridi. Tali effetti risultano minimamente correlati alla variazione di peso.

Disegno e metodi. Abbiamo valutato le modificazioni dell'assetto lipidico e della Pressione arteriosa sistolica e diastolica in 146 pazienti trattati con Exenatide per un periodo di due anni.

83 pazienti sono di sesso femminile, 63 di sesso maschile. L'età è compresa tra 55 e 65 anni.

Tutti i pazienti inclusi nello studio avevano valori elevati di Colesterolo, Colesterolo LDL e Trigliceridi con valori bassi di HDL ed erano affetti da ipertensione arteriosa di vario grado.

Risultati. Nel 31% dei pazienti si è osservata una riduzione dei valori dei Trigliceridi da soli o associata ad aumento del Colesterolo HDL con diminuzione delle LDL.

Nel 23% dei pazienti si è avuto invece un aumento dell'HDL con diminuzione del colesterolo totale e delle LDL, senza alcun effetto sul tasso di Trigliceridi.

I valori pressori, sia sistolici che diastolici, risultano ridotti nel 68% dei pazienti.

Conclusioni. L'Exenatide potrebbe rappresentare farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente diabetico di tipo 2 in sovrappeso od obeso specie se con ipertensione e/o dislipidemia.

vs $136,4 \pm 23,9$), e del peso corporeo ($87,6 \pm 16,3$ vs $82,6 \pm 14,3$) nei soggetti arruolati nello studio. Per quanto attiene i parametri del comportamento alimentare, nel corso della V4, dopo 4 settimane di trattamento alla dose di 5 mcg b.i.d., dal confronto con i valori basali è emersa una riduzione, in media, del punteggio totalizzato nella compilazione del BES ($31,7 \pm 9,3$ vs $28,2 \pm 8,9$), ovvero una riduzione nella scala di gravità del disturbo; il viraggio del punteggio medio dai valori basali a quelli registrati nel corso della V₂₈ ($31,7 \pm 9,3$ vs $24,1 \pm 9,4$) si è rivelato inoltre statisticamente significativo ($p < 0.05$). Quattro dei 49 soggetti inclusi nello studio (3F e 1M), non hanno totalizzato nel corso della V₂₈ il punteggio minimo sufficiente a confermare la persistenza del DAI.

Conclusioni: La terapia con exenatide migliora sia il compenso glicemico che i parametri della condotta alimentare in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 e Disturbo da Alimentazione Incontrollata.

Effetti di Exenatide sulla condotta alimentare in soggetti affetti da Diabete Mellito tipo 2 e Disturbo da Alimentazione Incontrollata

M. Ciotola, L. Gesùè

Centro Assistenza Diabetici C.A.D, Scampia-Secondigliano, Napoli

Risposta del GLP-1 al carico orale di glucosio in pazienti con ipoglicemia iperinsulinemica post bypass gastrico

M. Cotugno, G. Nosso, R. Lupoli, G. Saldalamacchia, L. De Marino, L. Angrisani, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II Napoli

Premessa e scopo dello studio: La prevalenza del Disturbo da Alimentazione Incontrollata (DAI), disordine del comportamento alimentare caratterizzato dalla presenza di ricorrenti episodi di "abbuffate" compulsive, accompagnate da perdita di controllo del cibo, senza utilizzo di condotte compensatorie inappropriate, è stato dimostrato essere elevata in soggetti obesi affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2) ed oscillante tra il 2.5 % ed il 25.6 % nei diversi studi. La presenza di tale disturbo è in grado di interferire negativamente con il compenso glico-metabolico, il benessere psicologico e la qualità della vita dei pazienti. L'exenatide è un incretino-mimetico con rilevanti effetti extrapancreatici, oltre che pancreatici, tra i quali la riduzione del peso corporeo, l'inibizione della motilità intestinale con rallentamento dello svuotamento gastrico e la stimolazione del senso di sazietà con riduzione dell'introito alimentare. Scopo del nostro studio è stato quello di investigare gli effetti della somministrazione di exenatide due volte al giorno sulla condotta alimentare ed il controllo metabolico in pazienti con DM2 e DAI.

Disegno e metodi: Il "Binge eating scale" (BES), questionario composto da 16 quesiti, è stato utilizzato come strumento di screening, per la presenza di DAI, da almeno 12 mesi, tra i soggetti afferenti presso il C.A.D di Scampia-Secondigliano, Napoli. L'inclusione nello studio, dei soggetti positivi allo screening, è stata subordinata alla validazione della diagnosi di DAI mediante l'applicazione dell'intervista strutturata Eating Disorder Examination (EDE) 12.0. Lo studio ha contemplato 28 settimane di trattamento a partire dalla visita di arruolamento (V₀), di cui le prime 4 con la dose di 5 mcg b.i.d e le successive 24 settimane con la dose di 10 mcg b.i.d. Il BES è stato utilizzato per monitorare i parametri del comportamento alimentare alla fine della quarta (V₄), dodicesima (V₁₂), ventesima (V₂₀) e ventottesima (V₂₈) settimana di trattamento.

Risultati: Lo studio ha coinvolto 49 soggetti (29F e 20M) tra i 35 e 65 anni di età. Nel corso della V₂₈ sono stati registrati una significativa riduzione dell'HbA1c ($8,0 \pm 1,2$ vs $6,8 \pm 1,0$), della glicemia a digiuno ($152,3 \pm 43,4$ vs $128,8 \pm 42,7$), delle glicemie post-prandiali ($193,4 \pm 51,2$ vs $138,5 \pm 28,3$ e $179,6 \pm 38,6$

Premessa e scopo dello studio: L'ipoglicemia iperinsulinemica rappresenta una possibile complicanza a lungo termine dell'intervento di bypass gastrico (BG). La presentazione clinica è caratterizzata da sintomi adrenergici e/o neuroglicopenici che insorgono circa due ore dopo il pasto accompagnati da glicemia < 55 mg/dl, insulinemia > 3 μ U/ml e C-peptide > 0.6 ng/ml. Sebbene i meccanismi responsabili di questa complicanza non siano ancora noti, è tuttavia ben documentato che il BG induce un aumento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica. Scopo del presente studio è quello di valutare la risposta di insulina, C-peptide e glucagon-like peptide 1 (GLP-1) al carico orale di glucosio (OGTT) in soggetti con diagnosi clinica di ipoglicemia post-BG.

Disegno e metodi: Hanno partecipato allo studio 4 donne (età: 37 ± 12 anni, IMC: 33.3 ± 15.4 Kg/m², M \pm DS) con diagnosi clinica di ipoglicemia reattiva (riscontro di glicemia < 50 mg/dl associato a sintomi specifici in fase postprandiale quali sudorazione, tremore, tachicardia, confusione, pre-sincope e sincope) sottoposte a BG nel periodo 2003-2008 (follow-up medio dall'intervento di 4 anni). La durata media dei sintomi era di circa 12 mesi. Le pazienti sono state sottoposte ad OGTT (75 g) protratto con prelievi ai tempi 0, 15, 30, 60 minuti e quindi ogni ora per 5 ore per la determinazione dei livelli plasmatici di glicemia, insulina, C-peptide e GLP-1.

Risultati: Al momento dello studio le pazienti presentavano un decremento ponderale medio rispetto al pre-intervento di 29 Kg. Durante l'OGTT tutte hanno raggiunto valori di glicemia < 50 mg/dl (media del nadir glicemico 33 ± 14 mg/dl) entro le due ore dal carico. La risposta ormonale all'OGTT è espressa come AUC/min. La risposta insulinica è stata di $75,4 \pm 66$ μ U * l⁻¹ * min⁻¹ con un picco di insulinemia (142 ± 134 mU/l) al tempo 45'. Il C-peptide presentava un andamento analogo all'insulina: AUC/min: $9,3 \pm 5,3$ ng* ml⁻¹ * min⁻¹ con un picco (15 ± 9 ng/ml) al 45'. La risposta del GLP-1 è risultata $22,6 \pm 9,4$ pmol * l⁻¹ * min⁻¹ con un picco di secrezione di 68 ± 29 pmol/l a 15'. Tale risposta del GLP-1 non è diversa, in termini di AUC, da quella da noi osservata in pazienti diabetici obesi

post-BG senza diagnosi di ipoglicemia ($AUC_{GLP-1/min} : 3,7 \pm 2,6$ prima e $23 \pm 12,7$ $pmol * l^{-1} * min^{-1}$ dopo BG); tuttavia, il picco di secrezione nei pazienti post BG con ipoglicemia (68 ± 29 $pmol/l$) tende ad essere più alto e più precoce rispetto ai pazienti post-BG senza ipoglicemia ($21,6 \pm 13$ $pmol/l$ al 30') e rispetto ad un gruppo di soggetti normopeso con ipoglicemia reattiva ($8,9 \pm 7,2$ $pmol/l$ al 30'). **Conclusioni:** Questi dati preliminari indicano che i pazienti con ipoglicemia post BG presentano un picco di secrezione del GLP-1 al carico di glucosio più elevato e più precoce rispetto ai pazienti post BG non ipoglicemici e ai pazienti con diagnosi clinica di ipoglicemia reattiva. Rimane da approfondire quali sono i meccanismi alla base del pattern di secrezione del GLP-1 in questi pazienti, e ricercare eventuali indicatori clinico-metabolici in grado di identificare i pazienti a più elevato rischio di sviluppare questa complicanza.

(OR, 95%CI, aggiustato per età, sesso, Tanner e BMI) di insulino-resistenza: 2.41 (1.55-3.72) e di alta Pulse Pressure: 1.83 (1.18-2.84), ($P < 0.0001$, per entrambi). Il gruppo con glicemia alta normale, rispetto a quello con glicemia bassa normale, ha mostrato un aumentato rischio di insulino-resistenza: 1.98 (1.55-2.55) ($P < 0.0001$), alta Pulse Pressure: 1.61 (1.29-2.02) ($P < 0.0001$), bassa eGFR: 1.45 (1.19-1.76) ($P < 0.0001$) ed alti livelli di WBC: 1.31 (1.04-1.64) ($P < 0.025$).

Conclusioni: in una popolazione ambulatoriale di bambini normoglicemici, la glicemia a digiuno è associata con numerosi fattori di rischio cardiometabolico. Nel nostro campione, valori di glicemia alta normale (FPG compresi fra 89 e 99 mg/dl) sono associati in maniera indipendente ad un peggior profilo di rischio cardiometabolico

Glicemia a digiuno e fattori di rischio cardiometabolico in una popolazione ambulatoriale di bambini normoglicemici

P. Di Bonito¹, E. Sanguigno², C. Forziato², F. Saitta², MR Iardino³, C. Di Carluccio³, B. Capaldo⁴

¹Dip. Medicina, ²Dip. Pediatria, ³Dip. Pat. Clin, PO Pozzuoli, ⁴Dip. Med. Clin e Sper., Università Federico II, Napoli

Una basal serale per un risveglio non troppo dolce

A. Gatti

ASL NA1 – P.O. "San Gennaro" – U.O.C. di Malattie del Metabolismo

Premessa: Studi recenti hanno dimostrato che in soggetti adulti normoglicemici, il rischio di diabete o di eventi cardiovascolari è positivamente correlato ai livelli di glicemia a digiuno (FPG). Nella popolazione pediatrica la relazione tra FPG e fattori di rischio cardiometabolico è attualmente poco esplorata.

Scopo: Valutare se in una popolazione ambulatoriale di bambini normoglicemici (FPG < 100 mg/dl), la glicemia a digiuno è associata a fattori di rischio cardiometabolico.

Disegno e metodi: Sono stati studiati 780 bambini (età 6-16 a.) osservati nel periodo 2003-09 c/o l'ambulatorio di Pediatria del PO di Pozzuoli. Sono stati esclusi i soggetti con alterata glicemia a digiuno o diabete, malattie infettive, gastro-intestinali, metaboliche, ipertensione. 187 soggetti (25%) erano normopeso, 172 (23%) sovrappeso e 399 (53%) erano obesi. Il campione è stato suddiviso in terzili di FPG: ≤ 82 mg/dl (glicemia bassa normale), 83-88 mg/dl (glicemia media normale), 89-99 mg/dl (glicemia alta normale). Sono stati analizzati: parametri antropometrici, HOMA-IR, pressione sistolica (PAS), diastolica (PAD), Pulse Pressure (PAS meno PAD), velocità stimata del filtrato glomerulare (eGFR), ALT, AST, numero dei globuli bianchi (WBC).

Definizioni: l'adiposità viscerale è stata definita da cut-off legati ad età e sesso, l'insulino-resistenza da valori di HOMA-IR $> 95^{\circ}$ percentile per stadio di Tanner, alti livelli di Pulse Pressure da valori > 50 $mmHg$, alterati livelli di transaminasi da un rapporto ALT/AST > 1 , una bassa velocità di filtrazione glomerulare da un valore di $eGFR \leq 137$ $mL/min/1.73m^2$, alti livelli di globuli bianchi (WBC) da valori ≥ 9.0 ($10^3/l$) WBC.

Risultati: Passando dal terzile di glicemia più basso a quello più alto abbiamo osservato un incremento della percentuale del sesso maschile e dei livelli di BMI, circonferenza vita, HOMA-IR, PAS, pulse pressure, ALT, rapporto ALT/AST, eGFR e numero dei WBC ($P < 0.001$, per il trend per tutte le variabili). Rispetto al gruppo con glicemia bassa normale, il gruppo con glicemia media normale ha mostrato un rischio aumentato

Ogni giorno vediamo diabetici in terapia con ipoglicemizzanti orali con valori di HbA1c superiore a 8%, talvolta persino al 9%, ma soprattutto con glicemia alta al mattino e normale nel post prandium.

Anamnesi Fisiologica: La paziente che si è presentata al nostro ambulatorio è una donna di 59 anni, coniugata con 2 figli in abs, il coniuge è decisamente in sovrappeso ed iperteso. In menopausa da circa 10 anni, non pratica terapia ormonale sostitutiva. Non fuma, non beve alcolici, assume poco caffè "senza zucchero". Dorme regolarmente dalle 23 alle 7.

Anamnesi Remota: Dislipidemia e ipertesa da 20 anni assume terapia idonea.

Diabetica da circa 20 anni, inizialmente trattata con terapia nutrizionale, poi con Glibenclamide 2.5 mg + Metformina 400 mg 1 cp x 2, poi ai 3 pasti. Dopo alcuni anni di apparente compenso e, soprattutto, di controlli mancati, da circa un anno le è stato prescritta Glibenclamide 5 mg + Metformina 400 mg 1 cp prima dei 3 pasti. I valori delle ultime 3 HbA1c sono 8.1%, 9.3% e 8.8% (vn 3.8 – 5.5%) e gli autocontrolli evidenziano glicemie > 200 mg/dl a digiuno e tra 180 e 200 mg/dl post prandiali. Più volte esortata invano a movimentare il suo stile di vita ed osservare una dieta più modigera e regolare, in più occasioni la paziente si è iscritta alla palestra frequentandola saltuariamente, ma ha sempre "personalizzato" la dieta ottenendo mediocri risultati. Giunge alla nostra osservazione perché una cara amica ha avuto un ictus cerebrale attribuito al diabete scompensato: ha paura.

Rilievi Obiettivi: h.160 cm . – Kg.76.5 – BMI 29.9 – Circ. addome cm .102 – PA:135/80 $mmHg$

Colesterolo: 159 mg/dl ; Trigliceridi 108 mg/dl ; HDL-C: 28 mg/dl ; LDL-C: 93 mg/dl (calc)

ECG: anomalie del recupero ventricolare. Esame FO: retinopatia diabetica non proliferante.

Evoluzione clinica: La paziente ha sempre rifiutato l'insulina perché ritenuta indice di aggravamento della sua malattia diabetica. Circa un anno fa la paziente accetta di iniziare una monoterapia aggiungendo all'attuale ipoglicemizzante orale una dose serale di Lispro NPL 12UI sc ore 23.00. È quindi istruita all'uso della penna, le sono indicate le sedi e le modalità di auto somministrazione, al riconoscimento e alla

terapia delle crisi ipoglicemiche. Attraverso un autocontrollo bis in die la dose d'insulina è incrementata fino a 22UI sc. Dopo circa 6-8 mesi le glicemie a digiuno (125 – 145 mg/dl), post prandiali (150 – 170 mg/dl) e un valore di HbA1c = 7.9% confermano il migliorato compenso.

Ultimo controllo: glicemia 128 mg/dl e HbA1c 7.6% - Kg. 74.0 – BMI 28.9 - Circonferenza addome 101 cm. – PA 130/80 mmHg. Purtroppo le cattive abitudini alimentari e la sedentarietà non sono state modificate, BMI e circonferenza addominale rimangono pressoché invariati.

Discussione: dopo una iniziale inerzia terapeutica il medico aumenta la terapia serale provocando ipoglicemie notturne, prevenute aumentando l'assunzione di alimenti con lieve incremento ponderale. Probabilmente l'iperglicemia mattutina è dovuta alla neoglucogenesi epatica indotta di notte dal glucagone, contrastata aggiungendo una piccola dose serale d'insulina Lispro NPL "bed time", (dose: 0.1-0.2 UI/Kg/die), dose adeguata progressivamente, a parità di terapia ipoglicemizzante orale ottimizzata per il controllo glicemico diurno.

Non so se il ritardato inizio dell'insulinica bed time sia da attribuire più alle remore del paziente o del medico, quello che è certo che studi internazionali come l'UKPDS e la DCCT e le relative verifiche 10 anni dopo hanno evidenziato la diversa prognosi tra pazienti trattati precocemente ed in modo intensivo e le "vittime dell'inerzia". La recente disponibilità di insulina Lispro in forma protaminata NPL ha soppiantato la vecchia NPH, presentando una durata d'azione maggiore ed una cinetica di tipo basale senza picchi, caratteristiche che la rendono più simile alle insuline glargine e detemir che alla NPH.

Conclusioni: la dose notturna di Lispro NPL è in grado di normalizzare l'iperglicemia al risveglio riducendo il valore dell'HbA1c in assenza di episodi ipoglicemici notturni, riducendo il danno micro e macrovascolare da iperglicemia cronica.

Gli effetti della dieta ipoproteica sul tono dell'umore nel t2dm

T. Ciarambino¹, L. Gesuè¹, P. Castellino², G. Paolisso¹, L. Coppola¹, M. Giordano¹

¹Department of Gerontology, Geriatrics and Metabolic Diseases, Second University of Naples, Italy

²Dept of Internal Medicine, University of Catania, Italy

Premessa e scopo dello studio. La depressione è uno tra i principali problemi che colpiscono i pazienti anziani diabetici. Inoltre, è una condizione psicopatologica comune nell'anziano affetto da insufficienza renale cronica e molti di questi pazienti seguono un regime dietetico ipoproteico (LPD). Gli effetti della LPD sul tono dell'umore non sono chiari.

Disegno e metodi. Nel presente studio, definiamo gli effetti della LPD sui sintomi depressivi in anziani diabetici con insufficienza renale cronica.

Risultati. Nello studio sono arruolati cinquantadue pazienti anziani diabetici tipo 2 con insufficienza renale. Tutti i partecipanti allo studio, dopo un regime normoproteico (NPD) pari a 1.2 g/kg/die, sono invitati a consumare un apporto dietetico proteico pari a 0.8 g/kg/die, 7 giorni la settimana (LPD 7/7) o 6 giorni la settimana (LPD 6/7) in modo random. Il valore medio, durante il periodo NPD, del GDS-15 e del BDI è pari a 2.0±0.6 e 4.1±1.0, rispettivamente, ed aumenta significa-

tivamente a 6.7±1.6 ed a 12.2±1.4, rispettivamente, dopo il periodo LPD 7/7 (p< 0.05 vs NPD). Inoltre, dopo il periodo LPD 6/7, il valore medio del GDS-15 e del BDI si riduce significativamente a 4.4±1.5 ed 6.7± 1.6, rispettivamente (p< 0.05 vs LPD 7/7).

Conclusioni. Il regime dietetico ipoproteico LP 6/7 quindi riduce significativamente i sintomi depressivi in anziani diabetici nefropatici.

Leptina e Proteina C Reattiva, marcatori nuovi e vecchi di persistenza della disfunzione endoteliale in uomini diabetici con pregresso IMA

A. Gatti¹, D. Carleo D.², Carleo R.²

¹ASL NA1 – P.O. "San Gennaro" – U.O.C. di Malattie del Metabolismo

² Ospedale Accreditato Villa dei Fiori – Acerra – U.O.C. di Medicina e Diabetologia

Recenti osservazioni epidemiologiche hanno ribadito il ruolo prognostico che possono rivestire i marcatori biologici come gli indici precoci del danno endoteliale e quindi vascolare aterotrombotico. La Proteina C Reattiva (PCR) riveste sicuramente un ruolo importante tra i vari indici di danno endoteliale. Uno studio sperimentale ha valutato recentemente gli effetti della leptina sulla sintesi della PCR in cellule endoteliali coronariche umane in coltura (HCAEC) e ha concluso che la leptina induce la produzione di PCR in HCAEC mediante l'attivazione di PKC modulata dalla via di Rho/ROCK. Questi risultati spiegherebbero, almeno in parte, l'aumentato rischio di sviluppare eventi avversi cardiovascolari osservato nei soggetti con incremento dei livelli plasmatici di leptina, peraltro tutti soggetti in sovrappeso o persino obesi e, quindi, comunque a rischio aterotrombotico. Nella nostra popolazione composta da 1108 uomini diabetici di tipo 2 (tab. 1) la leptina aumenta parallelamente all'aumento della PCR quando si passa dai soggetti indenni a quelli con pregresso IMA.

L'alto valore di leptina correla con l'IMA pregresso (OR=1.76; I.C.= 1.31 - 2.37; p=0.001).

Possiamo quindi ritenere verosimile che anche in vivo l'aumento della leptina possa influire sull'incremento della PCR, come ipotizzato negli studi sperimentali, e che entrambi aumentino in caso di lesione coronarica acuta e/o pregressa come un discreto indice di rischio cardiovascolare. L'analisi retrospettiva da noi operata conferma il collegamento tra pregresso IMA e aumento sia della leptina sia della PCR a dimostrazione di un possibile link causa effetto tra le 2 sostanze. I nostri risultati, supportati dai risultati dello studio sperimentale, ci confermano il ruolo della leptina nello stimolare la produzione della PCR in concentrazioni superiori alla norma, e che entrambi sono indicatori della disfunzione dell'endotelio vascolare negli uomini diabetici in sovrappeso con pregresso IMA.

IMA	n.	Leptina (ng/ml)	PCR (mg/l)	HbA1c (%)	Glicemia (mg/dl)
No	890	11,64± 12,00	5,06± 4,78	8,32± 2,08	184,01± 76,95
Si	218	14,17± 12,38*	6,45± 5,56**	8,54± 2,14 [§]	189,62± 82,50 [§]
OR		1.76 (1.31 , 2.37)	1.68 (1.19 , 2.37)		

*= P<0.001 **= P<0.01 [§]=n.s

Tabella 1: valore medio e ds (M±ds) della Leptinemia e della Proteina C Reattiva (PCR) della popolazione totale e divisa sulla base del rilievo di un pregresso IMA

Effetti di differenti procedure bariatriche sull'omeostasi glicemica e risposta entero-ormonale in pazienti con diabete tipo 2 ed obesità grave.

R. Lupoli, G. Nosso, M. Cotugno, G. Saldamacchia, L. De Marino, *L. Angrisani, PP. Cutolo*, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II Napoli

*Chirurgia, Ospedale S. Giovanni Bosco

Premessa e scopo dello studio: La chirurgia bariatrica è considerata un'opzione terapeutica del diabete mellito tipo 2 (DM2) associato ad obesità grave, tuttavia i meccanismi responsabili del miglioramento /remissione del DM2 con le diverse procedure non sono stati del tutto chiariti. Scopo del presente studio è quello di confrontare gli effetti di due differenti procedure di chirurgia bariatrica, bypass gastrico (BG) e gastrectomia verticale (GV), su omeostasi glicemica e risposta entero-insulare ad un pasto misto. **Disegno e metodi:** In 6 DM2 obesi sottoposti a BG (3M/3F; 49 ± 6 anni; 125.8 ± 19 Kg, M±DS) ed in 11 sottoposti a GV (5 M/6F, 45 ± 10 anni; 139.2 ± 27 Kg) abbiamo valutato: 1) la risposta entero-ormonale ad un pasto misto prima e 2 settimane dopo l'intervento chirurgico; 2) la sensibilità insulinica (indice OGIS) e la secrezione insulinica precoce (indice insulinogenico) mediante OGTT prima e tre mesi dopo l'intervento chirurgico. **Risultati:** Il decremento ponderale medio dopo 2 settimane è stato di 12.3 ± 3 Kg in BG e di 13.9 ± 5 Kg in GV. Parallelamente, la glicemia a digiuno dai valori pre-intervento di 157 ± 59 e 139 ± 25 mg/dl si riduceva a valori di 99 ± 26 e 94 ± 23 mg/dl in BG ed SG, rispettivamente. La risposta pre-intervento del GLP-1 al pasto era piatta in entrambi i gruppi (736 ± 393 e 538 ± 274 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, rispettivamente in BG e GV) ed aumentava significativamente 2 settimane dopo BG (3896 ± 2400 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, p=0,043) mentre rimaneva immo- dificata dopo GV (1308 ± 778 pmol * l⁻¹ * 180min⁻¹, p=0,103). Al contrario, la risposta del GIP al pasto misto tendeva a ridur- si dopo BG rispetto al basale (AUC_{GIP} 53148 ± 24000 vs 31899 ± 18917 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, p=0.094) mentre aumentava significativamente dopo GV (AUC_{GIP} 36857 ± 31538 vs 64687 ± 50895 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, p=0.05). Dopo 3 mesi dall'in- tervento chirurgico il calo ponderale è stato di 26.9 ± 5 Kg in BG e di 28.5 ± 12 Kg in GV; la remissione del DM2 (HbA1c < 6.5 % in assenza di terapia ipoglicemizzante) si verificava in 5 BG e 8 GV e si osservava, inoltre, un marcato aumento della sensibilità insulinica sia nei pazienti sottoposti a BG (OGIS index: 496 ± 50 postintervento vs 286 ± 67 ml * min⁻¹ * m⁻² preintervento, p<0.002) che in quelli sottoposti a GV (459 ± 69 vs 284 ± 73 ml * min⁻¹ * m⁻², p<0.001) mentre la risposta insulinica precoce aumentava significativamente in GV (da 0.18 ± 0.14 a 0.44 ± 0.33, p=0.045) ma non in BG (da 0.22 ± 0.98 a 0.35 ± 0.24, p=0.356). **Conclusioni:** 3 mesi dopo l'intervento chirurgico, l'impatto clinico di BG e GV in termini di miglioramento dell'omeostasi glicemica e della sensibilità insulinica è simile a fronte di un differente profilo incretinico.

BG si associa ad un pieno recupero della risposta del GLP-1 al pasto, mentre un maggiore rilascio di GIP caratterizza l'intervento di GV.

Effetti di diversi tipi di pasto sulla espressione dei geni ossidativi mitocondriali nel muscolo scheletrico dell'uomo

AA. Turco, M. Guescini*, V. Valtucci, C. Colosimo, V. Stocchi*, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II Napoli

*Istituto di Chimica Biologica Università di Urbino "Carlo Bo", Urbino

Premessa e scopo dello studio. Recenti studi hanno mostrato un'alterata capacità ossidativa mitocondriale (Mt) nel muscolo scheletrico di individui insulino-resistenti, suggerendo che la disfunzione Mt possa costituire un difetto primario, geneticamente determinato. Tuttavia, vi sono evidenze che la disfunzione Mt possa essere influenzata da fattori ambientali come uno stile di vita sedentario e l'iperalimentazione. Pertanto lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto acuto di diversi tipi di grassi alimentari sull'espressione dei geni che regolano la funzione o la replicazione Mt nel muscolo scheletrico di soggetti normali.

Disegno e metodi. Sei volontari sani (F/M 3/3; età media 29±3 anni; IMC 25.0±3 Kg/m²), hanno consumato in ordine random un pasto misto (970 Kcal) con diversa composizione lipidica: Pasto Mediterraneo (M), con lipidi totali 29% delle kcal totali (6% grassi saturi), Pasto SAFA, con lipidi totali 67% delle kcal totali (36% grassi saturi) e Pasto MUFA con lipidi totali 63% (37% monoinsaturi). All'inizio e dopo 180 min dal pasto è stato effettuato un ago aspirato (FNA) del muscolo vasto laterale per la valutazione dell'espressione dei geni che regolano la biogenesi e l'ossidazione mitocondriale.

Risultati. Dopo pasto M si osservava un aumento significativo (p<0,05) dell'espressione PPARs, mentre l'espressione dei geni regolatori PGG1α e PGG1β rimaneva sostanzialmente immo- dificata. Non si evidenziava alcuna variazione dell'espressione di COX5b, COX2 e GLUT 4. Al contrario, dopo pasto SAFA, non si osservava alcuna variazione dell'espressione di PGG1α e PGG1β, né dei PPARs, mentre l'espressione di COX2 si riduceva del 38% (p<0.02), COX5b si riduceva del 31% (p=0.07) e GLUT4 dell' 11% (p<0.05). Dopo pasto MUFA, non si evidenziavano modifiche dell'espressione dei PPARs, ma vi era un significativo aumento dell'espressione di PGC1α e PGC1β (p<0.001). L' espressione di COX5b e COX2 rimaneva sostanzialmente immo- dificata mentre l'espressione del gene GLUT4 aumentava significativamente (p<0.05).

Conclusioni. I dati indicano che in soggetti sani l'espressione dei geni Mt del muscolo scheletrico può essere modulata da modifiche acute dell'intake dei nutrienti. I grassi alimentari hanno un differente impatto sul profilo di trascrizione genica: i grassi saturi, ma non quelli insaturi, down regolano l'espressione dei geni coinvolti nel trasporto del glucosio e nell'ossi- dazione dei substrati.