

CO41**FENOTIPIZZAZIONE DEL DIABETE MELLITO TIPO 2 ALL'ESORDIO, BASATA SUL TONO INCRETINICO A DIGIUNO: RISULTATI DI UNA TWO-STEP CLUSTER ANALYSIS**M. C. Amato¹ G. Pizzolanti¹ V. Torregrossa¹ F. Pantò¹ C. Giordano¹
¹DIBIMIS, Università di Palermo

L'effetto incretinico indotto dal pasto è stato ampiamente studiato nel diabete mellito tipo 2 (DM2), dove è ridotto rispetto ai soggetti non diabetici. Pochi studi invece hanno studiato il ruolo della produzione incretinica a digiuno nel DM2. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare attraverso una two-step cluster analysis la possibilità di fenotipizzare i pazienti con DM2 all'esordio in base ai livelli sierici a digiuno di Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) e Ghrelin. Per tale scopo 96 pazienti con DM2 (a sei mesi dalla diagnosi) in terapia con sola metformina (1500-2000 mg/die), hanno effettuato una valutazione glicometabolica completa e sono stati sottoposti ad un prelievo ematico a digiuno per il dosaggio di GLP-1, GIP, Ghrelin, Insulina, C-peptide, Glucagone ed un pannello completo di adipocitochine (Visfatina, Resistina, Leptina, Rec Sol. della Leptina (SOB-R), Adiponectina, Adipsina). L'analisi ha dato origine a 2 cluster con un Silhouette Coefficient > 0.5: il cluster 1 (63 pazienti) presentava livelli significativamente più bassi di GLP-1 (4.93 ± 0.98 vs 7.81 ± 1.98 pmol/L, $p < 0.001$), GIP (12.73 ± 9.44 vs 23.88 ± 28.56 pmol/L, $p < 0.001$) e Ghrelin (26.54 ± 2.94 vs 39.47 ± 9.84 pmol/L, $p < 0.001$) rispetto al cluster 2 (33 pazienti). Fra i due cluster non sono state evidenziate differenze di età, durata di malattia, genere, parametri antropometrici (BMI, WC, WHR, BAI, VAI), HOMA2-IR ed adipocitochine. Il cluster 1 è associato a livelli significativamente più alti di HbA1c (7.04 ± 0.61 vs 6.68 ± 0.57 %, $p = 0.007$), glucagone (232.02 ± 37.27 vs 183.33 ± 97.29 ng/L, $p = 0.001$), NEFA (0.51 ± 0.28 vs 0.39 ± 0.21 mmol/L, $p = 0.027$) e livelli significativamente più bassi di C-peptide (0.12 ± 0.11 vs 0.20 ± 0.20 nmol/L, $p = 0.017$). In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che il 65.6% dei pazienti con DM2 all'esordio presenta un ridotto tono incretinico a digiuno associato ad un ipertono glucagonemico, una ridotta funzione beta-cellulare ed un peggior compenso glicemico; tali pazienti che non sono più insulino-resistenti, né mostrano una peggiore funzione adiposa, probabilmente se non trattati sin dall'esordio con farmaci incretinico-mimetici, potrebbero essere destinati ad una precoce secondary failure ad un eventuale trattamento con sulfaniluree o glinidi.

CO43**RUOLO DELLA QUANTITÀ E DELLA FUNZIONE BETA CELLULARE NELLA REGOLAZIONE DEI LIVELLI GLICEMICI**M. Suleiman¹ M. Bugliani¹ F. Syed¹ F. Olimpico¹ U. Boggi¹ F. Filippini¹ F. Scatena¹ D. Focosi¹ M. Occhipinti¹ P. Marchetti¹ L. Marselli¹¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

La disfunzione beta cellulare è centrale nella patogenesi del diabete di tipo 2 (DT2). Tuttavia non è chiaro il ruolo rispettivo della quantità e della funzione delle beta cellule nel modulare la glicemia. In questo studio sono state valutate le principali caratteristiche di isole di soggetti non diabetici (ND) e DT2, che sono state successivamente correlate con vari parametri clinici. Nel complesso, sono stati esaminati pancreas provenienti da 389 donatori ND [età: 60 ± 17 anni; indice di massa corporea, IMC: 25.9 ± 3.9 Kg/m²; glicemia media in Terapia Intensiva (UTI): 154 ± 45 mg/dl] e 68 DT2 [età: 71 ± 8 anni ($p < 0.0001$ vs ND); IMC: 26.9 ± 4.0 Kg/m² ($p = 0.05$ vs ND); glicemia media in UTI: 218 ± 72 mg/dl ($p < 0.0001$ vs ND); durata diabete: 9 ± 7 anni]. Il tessuto pancreatico è stato studiato con un anticorpo specifico per l'insulina ed è stata calcolata l'area percentuale positiva per l'ormone (AIP). La secrezione insulinica (SI) è stata valutata in risposta a glucosio (G) 3.3 e 16.7 mM, e arginina 20 mM (Arg) utilizzando isole preparate mediante digestione enzimatica e purificazione su gradiente di densità. L'area insulino-positiva è risultata più bassa nel pancreas di DT2 (0.51 ± 0.20 %) rispetto a ND (0.84 ± 0.42 %, $p < 0.001$). SI (mU/isola/min) in risposta a G 3.3 mM (0.031 ± 0.010 vs 0.036 ± 0.015 , $p = 0.0084$), G 16.7 mM (0.051 ± 0.03 vs 0.104 ± 0.077 , $p < 0.0001$) e Arg (0.056 ± 0.032 vs 0.085 ± 0.057 , $p = 0.0001$) era ridotta nelle isole DT2 rispetto a ND, anche in termini di indice di stimolo (IS) a G (1.6 ± 0.7 vs 2.8 ± 1.7 , $p < 0.0001$) e Arg (1.9 ± 0.9 vs 2.4 ± 1.3 , $p = 0.0037$). La glicemia media non era correlata con l'area insulistica ($p = 0.21$), ma risultava inversamente correlata con SI in risposta a G 16.7 mM ($p = 0.0025$), IS G ($p = 0.0005$) e IS Arg ($p = 0.0221$). La correlazione tra glicemia e SI in risposta a G (ma non ad Arg) si confermava dopo analisi multivariata ($p = 0.0065$). Questo studio conferma che le isole DT2 hanno minore quantità di beta cellule e ridotta secrezione insulinica; tuttavia, la glicemia è risultata essere influenzata dalla risposta insulinica al glucosio, ma non dall'area insulino-positiva. La funzione delle beta cellule, più della loro quantità, sembra quindi influenzare i livelli glicemici.

CO42**LA NEOGENESI PRESERVA LA MASSA BETA CELLULARE, MA NON COMPENSA LA PERDITA DI FUNZIONE BETA CELLULARE**T. Mezza¹ A. V. Sun¹ C. Conte¹ G. P. Sorice¹ S. Moffa¹ C. M. Cefalo¹ R. N. Kulkarni¹ A. Mari¹ A. Giaccari¹¹Endocrinologia-UCSC ²Joslin Diabetes Center ³Ingegneria Biomedica-CNR

Il progressivo deterioramento della funzione e la perdita della massa beta cellulare rappresentano i meccanismi coinvolti nella patogenesi del diabete mellito tipo 2. Al fine di determinare se il deterioramento della funzione corrisponde alla perdita di massa beta cellulare, 16 pazienti (8 F, 51 ± 15 aa) sottoposti a pancreasectomia parziale sono stati valutati, prima e dopo intervento, mediante OGTT e clamp iperglicemico (CI) seguito da stimolo con arginina. I soggetti sono stati suddivisi, sulla base della tolleranza glucidica post-operatoria, in: normotolleranti (NGT, n=5), con alterato metabolismo glucidico (IGT, n=4) o diabetici (DM, n=7). Per la valutazione della funzione beta cellulare, è stata calcolata la sensibilità al glucosio beta cellulare (GS) durante CI, come rapporto tra secrezione insulinica e aumento della glicemia. Campioni di tessuto pancreatico prelevati durante l'intervento sono stati analizzati mediante immunocistochemica (IHC) per insulina e glucagone. Le cellule duttali sono state marcate con CK19. Prima della chirurgia, la secrezione insulinica dopo Arginina (AIS) era simile in tutti i gruppi, mentre la GS era inferiore nei soggetti IGT e DM vs. NGT (rispettivamente 62.9 ± 23.1 e 45.5 ± 11.2 vs 90.6 ± 18.7 pmol·min⁻¹·m⁻²). Dopo pancreasectomia, la GS si riduce ($p < 0.01$ per tutti i gruppi), ma la riduzione era significativamente maggiore nei DM vs. IGT e NGT (DGS: NGT -0.20 ± 0.19 vs. IGT -0.27 ± 0.11 vs. DM -0.37 ± 0.08 ; $p < 0.003$). Una situazione analoga è stata osservata per il DAIS (NGT -0.38 ± 0.13 vs. IGT -0.76 ± 0.06 vs. DM -0.90 ± 0.04 ; $p < 0.01$) e nella 2a fase di secrezione insulinica. L'analisi IHC ha evidenziato un aumento delle dimensioni delle isole, delle cellule duttali INS+ ($p < 0.05$) e delle neoisole (<8 cellule) ($p = 0.01$) nei DM vs. NGT e IGT. I dati suggeriscono che la perdita di GS è il parametro predittivo più sensibile di insorgenza di diabete dopo una riduzione del 50% della massa. Inoltre, l'aumento delle dimensioni delle isole e la neogenesi rappresentano meccanismi di compenso alla ridotta funzione e alla perdita di massa beta cellulare, come si osserva dalla riduzione della AIS. Tuttavia, questi meccanismi non sembrano essere sufficienti a compensare alla riduzione della funzione beta cellulare.

CO44**FUNZIONE BETA CELLULARE E SENSIBILITÀ INSULINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE AUTOIMMUNE DELL'ADULTO (LADA)**C. Brangani¹ M. Trombetta² F. Zardi³ C. Negri⁴ V. Stoico⁵ E. Bonora¹ R. C. Bonadonna⁵¹Università di Verona ²Università di Verona ³Ospedale Bolzano ⁴AOU di Verona ⁵Università di Parma

Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA) è un disordine metabolico le cui caratteristiche fenotipiche e genotipiche sono intermedie fra diabete tipo 1 e diabete tipo 2 (DM2). È ancora dibattuto se il fenotipo metabolico (funzione beta-cellulare e sensibilità insulinica [SI]) del LADA sia dovuto al diverso tipo di malattia o al diverso fenotipo (età, sesso, adiposità). Nel Verona Newly Diagnosed type 2 Diabetes Study (VNDS; N=589 negativi per anticorpi anti-GAD [GADA]) sono stati individuati 35 (M/F=19/16) pazienti (media±SEM: età 57.4 ± 1.6 anni, BMI 27.5 ± 0.9 kg/m²) positivi per GADA, ulteriormente stratificabili secondo la mediana dei GADA in LADA-GADA-bassi (<4 kU/L) e LADA-GADA-alti (>4 kU/L). 35 pazienti del VNDS (simil-LADA) sono stati selezionati per pareggiare età, sesso, BMI e HbA1c dei LADA. Tutti i pazienti sono stati fenotipizzati mediante clamp euglicemico iperinsulinemico (240 pmol·min⁻¹·m⁻²BSA; durata: 120 min) per stimare SI e OGTT (curve di Glucosio/C-peptide+Modello; durata: 300 min) per quantificare controllo derivativo (DC: risposta beta-cellulare all'incremento di glucosio) e proporzionale (PC: risposta beta-cellulare al glucosio, espressa come curva stimolo-risposta della secrezione insulinica) della funzione beta-cellulare. I LADA avevano SI non diversa ($p < 0.12$) dai LADA simili, ma circa 28% più elevata dei DM2 (812 e 635 pmol·min⁻¹·m⁻²BSA rispettivamente; $p = 0.01$). I LADA avevano DC minore dei simil-LADA ($p < 0.01$) e dei DM2 ($p < 0.05$). Il PC dei LADA era simile ai simil-LADA, ma minore dei DM2 ($p < 0.03$ secondo ANOVA). I LADA-GADA-alti rispetto ai LADA-GADA-bassi avevano simile SI, DC con riduzione statisticamente non significativa e PC nettamente ridotto ($p < 0.01$). I LADA presentano difetti di funzione beta-cellulare indipendentemente dalla diversa antropometria e dal grado di insulino-resistenza; tale compromissione è tanto più severa quanto più elevato è il titolo anticorpale. Questi dati potrebbero essere preziosi per personalizzare la terapia e migliorare la prognosi metabolica dei LADA.