

## PD 193

## VALUTAZIONE DI INSULINO-SENSIBILITÀ E INSULINO-SECREZIONE IN BAMBINI IN TERAPIA SOSTITUTIVA CON GH: STUDIO PROSPETTICO A 3 ANNI

A. Ciresi<sup>1</sup> R. Modica<sup>1</sup> M. Leotta<sup>1</sup> V. Guarnotta<sup>1</sup> F. Ciccio<sup>1</sup> C. Giordano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento Biomedico di medicina interna e specialistica (Di.Bi.M.I.S.)

**Background:** i dati sugli effetti glicometabolici della terapia sostitutiva con GH in bambini affetti da deficit di GH (GHD) sono discordanti e sono spesso estrapolati da casistiche di pazienti poco numerose e con brevi follow-up. **Scopo:** Valutare alcuni indici di insulino-sensibilità e insulino-secrezione a digiuno in una ampia coorte di bambini affetti da GHD durante un follow-up di 3 anni. **Materiali e metodi:** i parametri antropometrici [(body mass index (BMI), circonferenza vita (CV)) e glicometabolici (glicemia e insulinemia a digiuno, HomaIR, QUICKI, Homa- $\beta$ , HbA1c) di 233 bambini GHD (175 M, 58 F; età media 10.8 aa) sono stati analizzati alla diagnosi e ogni 6 mesi fino a 36 mesi di follow-up. **Risultati:** rispetto al baseline, BMI e CV sono risultati significativamente incrementati dopo 12, 24 e 36 mesi ( $p < 0.001$ ). Stesso andamento si è evidenziato per glicemia ( $88.3 \pm 9.7$  vs.  $82.1 \pm 9.8$  mg/dl;  $p < 0.001$ ) e insulinemia a digiuno ( $9.92 \pm 7.20$  vs.  $5.61 \pm 6.42$  U/ml;  $p < 0.001$ ) dopo 6 mesi, senza ulteriore successivo incremento. L'Homa-IR ha mostrato un incremento significativo dal baseline a 6 mesi ( $2.23 \pm 1.73$  vs.  $1.12 \pm 1.07$ ;  $p < 0.001$ ), con concomitante riduzione del QUICKI ( $0.35 \pm 0.05$  vs.  $0.41 \pm 0.46$ ;  $p < 0.001$ ), senza successive modificazioni nei mesi successivi. L'Homa- $\beta$  ha mostrato un incremento, seppur non significativo, dopo 6 ( $104.4 \pm 32.8$  vs.  $73.7 \pm 22.6$ ;  $p = 0.803$ ) e 12 mesi ( $143.6 \pm 44.5$  vs.  $73.7 \pm 22.6$ ;  $p = 0.073$ ), mentre l'HbA1c è aumentata in modo non significativo dopo i primi 6 mesi ( $5.31 \pm 0.31$  vs.  $4.80 \pm 0.51$ ;  $p = 0.082$ ) con stabilizzazione nei mesi successivi. **Conclusioni:** durante i primi 6 mesi di terapia con GH in bambini GHD si evidenzia un incremento della glicemia a digiuno, che resta comunque nel range di normalità, con riduzione dell'insulino-sensibilità, senza alterazioni significative dell'insulino-secrezione e del compenso glicometabolico globale e senza ulteriori peggioramenti nei successivi mesi di terapia. Particolare attenzione va pertanto posta nei bambini nei primi mesi dall'inizio della terapia con GH.

## PD 195

## AUTOIMMUNITÀ IPOFISARIA E DEFICIT DI VITAMINA D NELLA PATOGENESI DELL'IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO NEL DIABETE TIPO 2

C. Bellastella<sup>1</sup> M.I. Maiorino<sup>1</sup> L. Olita<sup>1</sup> M. Cicchino<sup>1</sup> R. Orlando<sup>1</sup> O. Romano<sup>1</sup> D. Ciugliano<sup>1</sup> K. Esposito<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università di Napoli; <sup>2</sup>Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

L'ipogonadismo ipogonadotropo (HH) si riscontra in circa il 25% dei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2). La sua patogenesi è stata finora attribuita a iperglicemia, alterata produzione/azione di kisspeptina, insulino-resistenza, azione di citochine infiammatorie. Non è noto se l'autoimmunità ipofisaria possa essere la causa dell'ipogonadismo in pazienti diabetici. Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare il ruolo dell'autoimmunità ipofisaria nella patogenesi dell'HH in pazienti con DMT2. A tal fine, sono stati reclutati 95 maschi diabetici (età 35-70 anni) e 100 controlli di pari età. Sono stati valutati: assetto glicemico, 25(OH)D, testosterone totale, FSH, LH, SHBG, e altri ormoni ipofisari. Gli anticorpi anti-ipofisi (APA) sono stati dosati in pazienti e controlli mediante immunofluorescenza indiretta. Il 38% (37/95) dei pazienti presentava HH (livelli di testosterone 12 nmol/L con livelli normali/bassi di gonadotropine). Un'aumentata prevalenza di APA è stata riscontrata nei pazienti diabetici (26/95, 27%) rispetto ai controlli (5/100, 5%;  $P < 0.001$ ). In particolare, gli APA sono risultati presenti in 15 dei 37 HH (40%) ed in 11 di 58 non HH (18%;  $P = 0.002$ ). I pazienti diabetici con HH presentavano livelli di 25(OH)D significativamente ridotti rispetto ai diabetici non HH e rispetto ai controlli ( $19.4 \pm 7.06$  ng/ml,  $24 \pm 5.6$  ng/ml,  $34.3 \pm 7.2$  ng/ml). I risultati di questo studio preliminare mostrano un'aumentata prevalenza di APA in pazienti con diabete tipo 2, ed in particolare nel gruppo che presentava HH dove risultavano positivi ad alto titolo. Un coinvolgimento autoimmune dell'ipofisi anteriore potrebbe essere responsabile dell'ipogonadismo ipogonadotropo di alcuni pazienti diabetici. L'associazione di DMT2 ed HH è caratterizzata dai più bassi livelli di Vitamina D.

## PD 194

## CLAMP EUGLICEMICO IPERINSULINEMICO E TEST AL GLUCAGONE COME UTILI STRUMENTI DI VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI METABOLICI DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON GH

A. Ciresi<sup>1</sup> M.C. Amato<sup>1</sup> F. Ciccio<sup>1</sup> C. Giordano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento biomedico di medicina interna e specialistica (Di.Bi.M.I.S.)

**Background:** le alterazioni dell'insulino-sensibilità e insulino-secrezione in bambini affetti da deficit di GH (GHD) indotte dalla terapia sostitutiva con GH non sono univocamente dimostrate e sono spesso state valutate con indici ricavati da parametri basali o in casistiche di pazienti poco numerose. **Scopo:** valutare in modo approfondito insulino-secrezione e sensibilità in bambini affetti da GHD dopo 12 mesi di terapia. **Materiali e metodi:** in 66 bambini (48 M, 18 F; età media  $10.5 \pm 2.9$  aa) sono stati valutati ISI Matsuda, Oral disposition Index (Dio), C-peptide a digiuno e come area sotto la curva durante test al glucagone (AUCGLUC) sia alla diagnosi che dopo 12 mesi di terapia con GH. Un sottogruppo di 11 bambini è stato sottoposto anche a clamp euglicemico iperinsulinemico con valutazione dell'indice M. **Risultati:** Dopo 12 mesi, ISI Matsuda ( $12.58 \pm 7.39$  vs.  $15.37 \pm 11.91$ ;  $p = 0.049$ ) si riduce in modo significativo rispetto al baseline. La secrezione di C-peptide a digiuno ( $2.20 \pm 0.56$  vs.  $1.34 \pm 0.64$ ;  $p = 0.483$ ) e la sua AUC durante test al glucagone ( $706.7 \pm 167$  vs.  $387.4 \pm 174.1$ ;  $p = 0.536$ ) aumentano rispetto al baseline anche se in modo non significativo, con una concomitante riduzione non significativa del Dio ( $1.06 \pm 1.79$  vs.  $6.65 \pm 12.78$ ;  $p = 0.241$ ). Nessun effetto significativo si è evidenziato sui livelli di HbA1c. Nel sottogruppo di 11 bambini, l'indice M durante clamp si riduce in modo significativo ( $4.46 \pm 1.56$  vs.  $7.26 \pm 2.49$ ;  $p = 0.011$ ). **Conclusioni:** la terapia con GH dopo 12 mesi determina una riduzione dell'insulino-sensibilità senza franche ripercussioni sulla secrezione  $\beta$ -pancreatica e sull'omeostasi glucidica globale. Un periodo di follow-up più lungo potrà definire meglio i reali effetti metabolici della terapia con GH in bambini GHD.

## PD 196

## LIVELLI DI GLP-1 E GLUCAGONE NEI SOGGETTI NON DIABETICI CON E SENZA IPOGLICEMIA REATTIVA

E. Succurro<sup>1</sup> M. Ruffo<sup>1</sup> C. Palmieri<sup>1</sup> E. Angotti<sup>1</sup> G. Parlato<sup>1</sup> G. Sesti<sup>1</sup> F. Arturi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Catanzaro

I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'ipoglicemia reattiva in soggetti non diabetici sono poco noti. In questo studio abbiamo valutato i livelli di glicemia, insulina, GLP-1 e glucagone in soggetti non diabetici sottoposti a OGTT. L'ipoglicemia reattiva è stata definita come un episodio d'ipoglicemia ( $< 70$  mg/dl) sintomatica che si verificava nelle 5 ore successive al carico di glucosio. I soggetti ( $n=164$ ) sono stati divisi in 4 gruppi: obesi con ipoglicemia ( $n=54$ ), obesi senza ipoglicemia ( $n=37$ ), non obesi con ipoglicemia ( $n=50$ ), non obesi senza ipoglicemia ( $n=23$ ). In 86 di questi è stato valutato anche il GLP-1 e il glucagone plasmatico. Gli obesi con ipoglicemia presentavano valori di glicemia a digiuno significativamente più bassi rispetto agli obesi senza ipoglicemia ( $91 \pm 10$  vs.  $103 \pm 26$  mg/dl,  $P < 0.003$ ) ma non d'insulinemia a digiuno ( $25 \pm 24$  vs.  $30 \pm 39$  mU/ml,  $P = NS$ ) e di sensibilità insulinica valutata mediante indice di Matsuda ( $51 \pm 29$  vs.  $45 \pm 30$ ,  $P = NS$ ). Negli obesi con ipoglicemia, i livelli d'insulinemia tra 60' e 180' dell'OGTT erano significativamente più elevati ( $P < 0.05$ ). Nei 2 gruppi non c'erano differenze nei livelli basali di GLP-1 ( $11 \pm 5$  vs.  $9.7 \pm 6$  pmol/L,  $P = NS$ ) ma l'AUC del GLP-1 durante OGTT era significativamente aumentata negli obesi con ipoglicemia ( $47 \pm 21$  vs.  $23 \pm 20$ ,  $P < 0.002$ ). Inoltre, gli obesi con ipoglicemia presentavano valori significativamente più bassi di glucagone basale ( $43.2 \pm 12$  vs.  $59 \pm 16$  pmol/L,  $P < 0.006$ ) e un maggior decremento del glucagone durante OGTT ( $115 \pm 54$  vs.  $51 \pm 46$  pmol/L 2h,  $P = 0.006$ ). I soggetti non obesi con ipoglicemia presentavano una maggiore sensibilità insulinica ( $138 \pm 89$  vs.  $81 \pm 43$ ,  $P = 0.002$ ) rispetto ai non obesi senza ipoglicemia, mentre tra i 2 gruppi non c'erano differenze nei valori di glicemia, insulina, GLP-1 e glucagone basali. I soggetti non obesi con ipoglicemia mostravano un minore incremento della secrezione di GLP-1 durante OGTT ( $39$  vs.  $20$  pmol/L  $^2$ h,  $P < 0.001$ ) e un maggior decremento del glucagone durante OGTT ( $123$  vs.  $31$  pmol/L  $^2$ h,  $P = 0.006$ ). I nostri dati suggeriscono che differenti meccanismi fisiopatologici e ormonali sono coinvolti nella patogenesi delle ipoglicemie reattive nei soggetti obesi e normopeso.