

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

Riunione Annuale Congiunta AMD-SID Sezione Campania

Caserta, 23 giugno 2008

Comitato Scientifico: P. Calatola, T. Salvatore

Riassunti

Diabete mellito di tipo 2 e steatosi epatica: ruolo specifico di obesità, diabete e insulino-resistenza

Bozzetto L, Annuzzi G, Prinster A, Mancini M, Giacco R, De Natale C, Maurea S, Salvatore M, Riccardi G, Rivellesse AA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; Dipartimento di Radiologia; Università "Federico II", Napoli

Premessa e scopo del lavoro. La steatosi epatica è un'alterazione rilevata molto frequentemente in condizioni caratterizzate da insulino-resistenza, quali obesità e diabete mellito di tipo 2. Questa associazione sembra essere mediata dalla quantità di grasso viscerale addominale. Tuttavia, il ruolo specifico di insulino-resistenza, obesità e diabete non è stato ancora chiarito. Pertanto, allo scopo di fare luce su tale problematica, è stata valutata la quantità di grasso epatico in pazienti obesi con e senza diabete e in soggetti di controllo normopeso.

Soggetti e metodi. Dodici soggetti obesi diabetici (OD), 9 obesi (OND) e 8 controlli (C) sono stati sottoposti a valutazione del contenuto epatico di grasso (spettroscopia di risonanza magnetica nucleare, RMN), delle misure antropometriche secondo metodiche standardizzate, della distribuzione del grasso corporeo addominale (RMN) e della sensibilità insulinica (clamp euglicemico iperinsulinemico). Tutti i partecipanti erano maschi, età compresa tra 28 e 63 anni, e con normali livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi a digiuno; i soggetti diabetici obesi erano in buon compenso metabolico.

Risultati. I soggetti OD e quelli OND erano simili per età, IMC, circonferenza vita e insulino-resistenza. I soggetti obesi diabetici presentavano una quantità di grasso epatico ($13,0 \pm 7,3\%$) ($M \pm DS$) significativamente maggiore rispetto sia ai soggetti obesi non diabetici ($5,5 \pm 3,0\%$, $p < 0,05$) sia a quelli normopeso ($2,6 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$). La quantità di grasso addominale era significativamente più alta rispetto ai controlli sia negli obesi diabetici sia negli obesi non diabetici (grasso viscerale: OD 3184 ± 843 , OND 2843 ± 1378 vs C 1348 ± 742 cm³, $p < 0,001$ per entrambi; sottocutaneo: OD 4029 ± 362 , OND 5197 ± 1398 vs C 1590 ± 504 cm³, $p < 0,001$ per entrambi), mentre gli OD presentavano livelli significativamente più bassi di grasso sottocutaneo rispetto a OND ($p < 0,05$).

Conclusioni. I pazienti obesi diabetici hanno mostrato livelli significativamente superiori di grasso epatico rispetto ai soggetti obesi non diabetici a parità di grado di adiposità totale e di insulino-resistenza sistemica. Ciò suggerisce che altri fattori, correlati specificamente al diabete di tipo 2, possano intervenire nello sviluppo della steatosi epatica in questi pazienti. È probabile che nei pazienti obesi diabetici l'aumentato contenuto di grasso intraepatico sia parte di una più generale alterazione della distribuzione del grasso tra tessuto adiposo sottocutaneo e altri organi, piuttosto che la conseguenza di un semplice aumento del grasso viscerale addominale.

Alti livelli di alanino-aminotransferasi in bambini obesi e fattori metabolici: impatto del sesso

Di Bonito P¹, Forziato C², Sanguigno E², Di Fraia T², Boccia G², Saitta F², Iardino MR³, Capaldo B⁴

¹Dipartimento Medicina, ²Dipartimento Pediatria, ³Dipartimento Patologia Clinica, PO Pozzuoli; ⁴Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II", Napoli

Premesse. Elevati livelli di alanino-aminotransferasi (ALT) predicono lo sviluppo del diabete e di eventi cardiovascolari; inoltre, sono considerati un surrogato della *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Livelli di ALT > 40 UI/L in entrambi i sessi sono associati alla sindrome metabolica e all'obesità sia adulta sia infantile. Recenti studi hanno proposto, nella popolazione adulta, l'adozione di nuovi limiti di anomalità di ALT nei due sessi: > 30 UI/L nei maschi e > 19 UI/L nelle femmine. Allo stato non è nota la prevalenza di elevati livelli di ALT in bambini obesi utilizzando i nuovi cut-off.

Scopi. Valutare 1) la prevalenza di elevati livelli di ALT utilizzando ben definiti cut-off distinti per sesso e 2) l'associazione tra ALT e fattori metabolici nei due sessi.

Materiale e metodi. Sono stati studiati 358 bambini obesi (BMI $> 95^{\circ}$ percentile per età e sesso, criteri CDC 2000), 168 maschi (M) e 190 femmine (F), con range di età 6-16 anni. Il gruppo di controllo per i livelli di ALT era rappresentato da 216 bambini non obesi paragonabili per età e sesso. In questo gruppo il 95° percentile di ALT è risultato 24 UI/L nei M e 19 UI/L nelle F. Nei bambini obesi sono stati analizzati: stadio di Tanner, BMI, circonferenza vita, glicemia, HOMA-IR, colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi, pressione sistolica e diastolica, AST, ALT, TSH.

Risultati. I M, rispetto alle F, mostravano: più alti livelli di AST (31 ± 18 vs 24 ± 12 UI/L, $p < 0,0001$), ALT (28 ± 8 vs 24 ± 7 UI/L, $p < 0,001$) e pressione diastolica (64 ± 10 vs 61 ± 10 mmHg, $p < 0,01$), più bassi livelli di HOMA ($2,9 \pm 1,8$ vs $3,7 \pm 2,8$, $p < 0,01$), mentre non differivano per gli altri parametri antropometrici e metabolici. I maschi con ALT > 30 UI/L ($n = 61$, 36%), rispetto a quelli con ALT ≤ 30 UI/L, mostravano più alti livelli di BMI, HOMA-IR, circonferenza vita ($p < 0,0001$, rispettivamente), pressione sistolica e diastolica ($p < 0,025$). I livelli di ALT correlavano positivamente con BMI, circonferenza vita, pressione sistolica, diastolica e HOMA-IR ($p < 0,001$, rispettivamente); all'analisi multivariata i livelli di ALT erano indipendentemente associati solo con la circonferenza vita ($p < 0,001$). Le femmine con ALT > 19 UI/L ($n = 104$, 55%) mostravano più bassa età e stadio di Tanner ($p < 0,05$) ed elevati livelli di trigliceridi ($p < 0,001$), rispetto a quelle con ALT ≤ 19 UI/L. I livelli di ALT correlavano negativamente con età e stadio di Tanner ($p < 0,025$) e positivamente con HOMA-IR ($p < 0,05$) e trigliceridi ($p < 0,0001$). All'analisi multivariata ALT era indipendentemente associata solo ai trigliceridi ($p < 0,0001$).

Conclusioni. In bambini obesi, elevati livelli di ALT sono presenti nel 36% dei maschi e nel 55% delle femmine. Nei maschi, più che nelle femmine, elevati livelli di ALT sono associati con molti

elementi della sindrome metabolica. Studi prospettici potranno chiarire se tali differenze avranno un diverso impatto sullo sviluppo della sindrome metabolica, del diabete, della NAFLD o di altri fattori di rischio cardiovascolare.

Misurazione del dispendio energetico basale mediante SenseWear Armband: validazione verso calorimetria indiretta

Donnarumma G, Massimino E, Cocozza S, Tia V, Giacco A, Iovine C, Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O

Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Introduzione. Il dispendio energetico basale rappresenta la maggiore componente del dispendio energetico totale (60%-70%); la misurazione di questo parametro è importante per un approccio razionale al trattamento dell'obesità. Attualmente il metodo di riferimento per la misurazione del metabolismo basale è la calorimetria indiretta (CI); tuttavia per la complessità di questa metodica nella pratica clinica viene spesso utilizzata l'equazione di Harris-Benedict. Recentemente è stato proposto un multisensore (SenseWear Armband, SWA) per la valutazione della spesa energetica totale, che permette anche di calcolare il dispendio energetico basale. Finora però sono pressoché inesistenti studi che abbiano testato l'accuratezza del SWA verso la calorimetria indiretta. Questo lavoro si propone di confrontare la misura del dispendio energetico basale mediante SWA e mediante calorimetria indiretta.

Soggetti e metodi. Sono stati studiati 48 pazienti con diabete mellito di tipo 2 (14 donne e 34 uomini). In tutti i soggetti sono stati misurati i parametri antropometrici (peso, altezza, circonferenza vita) con protocollo standardizzato ed è stata valutata la massa magra mediante bioimpedenziometria (BIA, Akern Bioresearch). Il metabolismo basale è stato misurato mediante CI (Sensor Medics Vmax SM-29N) e con SWA contemporaneamente alla calorimetria, utilizzando tutto il periodo della registrazione oppure escludendo i primi 10 minuti (fase di adattamento all'ambiente). Per tutti è stato calcolato il metabolismo basale con la formula di Harris-Benedict.

Risultati. I pazienti hanno età media 60 anni (range 47-70), indice di massa corporea $28,9 \pm 4,5$ kg/m² (range 20-41). Le valutazioni del metabolismo basale ottenute con i quattro metodi sono tutte ben correlate con la massa magra ($r = 0,84$, $p = 0,001$; $r = 0,415$, $p = 0,001$; $r = 0,75$, $p = 0,001$; $r = 0,89$, $p = 0,001$ rispettivamente per SWA con e senza fase di adattamento, calorimetria e formula). Le misurazioni eseguite con SWA eliminando i 10 minuti iniziali di registrazione (fase di adattamento) non differiscono in maniera statisticamente significativa né da quelle effettuate mediante calorimetria (1465 ± 197 vs 1457 ± 227 , $p = 0,92$) né dalla stima ottenuta mediante formula (1465 ± 197 vs $1523,02 \pm 200$), con una buona correlazione ($r = 0,79$, $p = 0,001$ e $r = 0,96$, $p = 0,001$ con CI e formula rispettivamente). Tuttavia, con l'uso di SWA senza la fase di adattamento si ottengono valori di dispendio energetico basale significativamente più elevati che con la CI (1588 ± 365 vs 1457 ± 227 kcal/d, $p = 0,001$), sovrapponibili, invece, a quelli calcolati con l'uso della formula (1588 ± 365 vs 1523 ± 200 kcal/d, $p = 0,172$). L'analisi ripetuta per sesso e classi di indice di massa corporea ($IMC < 0 \geq 30$ kg/m²) non modifica i risultati.

Conclusioni. I risultati indicano che con il SWA si ottiene una misura del dispendio energetico basale sovrapponibile a quella ottenuta con la formula di HB e sovrastimata rispetto alla CI. Tuttavia, se si fa precedere la registrazione da una fase di adattamento di 10 minuti, la sovrastima può essere corretta ottenendo così una misura del dispendio energetico basale sovrapponibile a quella ottenuta mediante CI e più attendibile della formula di HB.

Disfunzioni sessuali femminili e alterazioni del metabolismo glucidico in donne in età fertile e menopausa

Improta L, Caiazza G, Castagliola P, Cutolo M, D'Alessandro G, Del Buono A, De Matteo A, Fiengo C, Improta MR, Maida C, Memoli P, Marrone M, Palmieri N, Parlato F

AMD Campania Gruppo di Studio "Disfunzioni sessuali"

Premesse e scopo del lavoro. Recenti indagini multicentriche sulla disfunzione erettile e sulle sue cause hanno evidenziato come nei maschi diabetici la prevalenza e l'incidenza sia di circa tre volte maggiore rispetto ai non diabetici, soprattutto in relazione alla durata e alla gravità della malattia e delle sue complicanze. L'anatomia e la neurovascolofisiologia dell'apparato sessuale dell'uomo e della donna hanno molte analogie; tale considerazione ha indotto il gruppo di studio ad approfondire le problematiche sessuali su una popolazione di donne con diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica in età fertile e postmenopausale versus donne senza alterazioni del metabolismo glucidico.

Metodi. È stato somministrato un questionario a risposta semplice su: calo della libido, dispareunia, vaginismo, anorgasmia, escludendo pazienti con gravi epatopatie e nefropatie, psicopatie, neoplasie della sfera genitale e non. Le differenze statistiche sono state valutate con il calcolo della t di Student per dati appaiati.

Risultati.

Età fertile

Calo della libido:

No in 59,80% di diabetiche vs 74,10% di non diabetiche
Sì in 40,20% di diabetiche vs 25,90% di non diabetiche

Dispareunia:

No in 87,19% di diabetiche vs 90,36% di non diabetiche
Sì in 12,81% di diabetiche vs 9,64% di non diabetiche

Vaginismo:

No in 90,45% di diabetiche vs 94,28% di non diabetiche
Sì in 9,55% di diabetiche vs 5,72% di non diabetiche

Anorgasmia:

No in 75,38% di diabetiche vs 85,54% di non diabetiche
Sì in 24,62% di diabetiche vs 14,46% di non diabetiche

Post-menopausa

Calo della libido:

No in 21,00% di diabetiche vs 47,00% di non diabetiche
Sì in 79,00% di diabetiche vs 53,00% di non diabetiche

Dispareunia:

No in 78,00% di diabetiche vs 79,00% di non diabetiche
Sì in 22,00% di diabetiche vs 21,00% di non diabetiche

Vaginismo:

No in 81,00% di diabetiche vs 80,00% di non diabetiche
Sì in 19,00% di diabetiche vs 20,00% di non diabetiche

Anorgasmia:

No in 49,00% di diabetiche vs 55,00% di non diabetiche
Sì in 51,00% di diabetiche vs 45,00% di non diabetiche

Discussione. I risultati riferiti non hanno deluso le aspettative dei ricercatori, considerando che si sono studiate patologie organiche che notoriamente influiscono in maniera diretta e/o indiretta sulla dinamica neurovascolare generale e, in particolare, della sfera sessuale. L'insufficienza vascolare da macro- e microangiopatie del circolo clitorideoovulvovaginale e la compromissione neurologica periferica motoria e sensitiva dell'apparato genitale femminile si rivelano determinanti per l'insorgenza delle disfunzioni sessuali. Altresì le alterazioni del microambiente vagi-

nale da scompenso metabolico comportano predisposizione alle infezioni vaginali, soprattutto ad eziologia micotica. Tali fattori neurovascolari e infettivi concorrono all'anorgasmia, alla dispareunia e al vaginismo; la loro persistenza indurrebbe un calo della libido secondario, qualora non fosse già primitivo. La mancata e ridotta attività sessuale concorre, insieme con l'età e il pattern ormonale della menopausa, al calo dei livelli di testosterone e di deidroepiandrosterone come già descritto in campo maschile.

L'obesità spesso associata al DM di tipo 2 è parametro comune nella sindrome metabolica con il relativo aumento della SHBG concorrerebbe ad abbassare i livelli ormonali sessuali circolanti. Per ultimo non sono da sottovalutare gli eventuali effetti iatrogeni di altri farmaci primi tra tutti gli antipertensivi (diuretici, alfa- e beta-bloccanti ecc.), gli antipsicotici e gli ansiolitici frequentemente utilizzati in questa patologia cronica; altresì l'uso di alcol a dosi non moderate, la nicotina e altre sostanze di abuso aggraverebbero l'apatia e il disinteresse sessuale.

Conclusioni. Il sempre più riconosciuto diritto alla salute sessuale, grazie alla progressiva rimozione di schemi socio-culturali influenzati dalle religioni, dalle razze e da canoni etici pre-costituiti e le recenti acquisizioni sugli aspetti fisiopatologici e clinici della sessualità femminile possono essere forieri di questo problema medico multieziologico e multidimensionale combinante elementi biologici, psicologici e interpersonali che agiscono negativamente sulla salute fisica e il benessere emotivo della donna.

Evidenza di un effetto combinato dei polimorfismi 55 C/T di UCP3 e Pro12Ala di PPAR γ 2 sull'indice di massa corporea in pazienti con diabete di tipo 2

Laipice E¹, Monticelli A², Pinelli M², Donnarumma G¹, Giachetti M², Valsecchi S², Giacco A¹, Rivellese AA¹, Cocozza S², Riccardi G¹, Vaccaro O¹

¹Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; ²Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare "L. Califano"

Introduzione. L'obesità è in forte aumento nella popolazione ed è largamente spiegata da fattori legati allo stile di vita. Il background genetico ha un ruolo importante nel determinare la variabilità della risposta ponderale in soggetti diversi sottoposti alle stesse condizioni ambientali, con un meccanismo che coinvolge molti geni, ciascuno con un piccolo effetto. Tra i geni candidati *uncoupling protein 3* (UCP3), e *peroxisome proliferator activated receptor gamma 2* (PPAR γ 2) sono stati molto studiati con risultati discordanti.

Scopi. 1) Valutare in pazienti con diabete di tipo 2 la relazione tra i polimorfismi 55 C/T di UCP3 e Pro12Ala di PPAR γ 2, l'indice di massa corporea (IMC) e la dieta abituale; 2) valutare l'effetto indipendente e combinato dei due polimorfismi sull'IMC.

Disegno. Osservazionale, trasversale.

Soggetti. Trecentoquarantatre pazienti con diabete di tipo 2.

Misurazioni. Antropometria, HbA_{1c}, lipidi plasmatici, dieta abituale (questionario di frequenza alimentare validato e standardizzato), attività fisica (questionario). La genotipizzazione è stata eseguita mediante PCR su ABI PRISM 7000.

Risultati. Il polimorfismo 55C/T di UCP3 si associa a un IMC più basso con un effetto dose-allele (27,5 ± 4,5 vs 30,5 ± 6,1 vs 32,1 ± 5,9 kg/m²; p < 0,02) rispettivamente per il genotipo TT, CT o CC. Per PPAR γ l'IMC è significativamente più basso nei portatori del genotipo comune (ProPro) che nei portatori della variante ProAla (31,3 ± 5,8 vs 33,6 ± 7; p < 0,02). Sia per UCP3 sia per PPAR γ le differenze di IMC osservate non si spiegano con differenze di introito calorico, di

livello di attività fisica o uso di farmaci. L'analisi multivariata conferma una relazione significativa di entrambi i genotipi con l'IMC indipendentemente l'uno dall'altro e dalle altre variabili misurate. Per valutare l'effetto combinato di UCP3 e PPAR γ 2 sono stati creati 3 gruppi con due, uno o nessun allele "protettivo" cioè con i genotipi: (CT-TT/ProPro), (CC/ProPro o CT-TT/ProAla), (CC/ProAla). Nei tre gruppi l'IMC aumenta progressivamente con un effetto dose-allele: 29,8 ± 5,6 vs 31,9 ± 5,9 vs 34,0 ± 7,1 kg/m² (p < 0,001 per il trend), in assenza di differenze significative nell'introito calorico. La coesistenza di due alleli protettivi si associa a una riduzione del rischio di obesità (IMC > 30) del 59% (OR 0,41; IC 0,25-0,83; p < 0,01).

Conclusioni. Le varianti geniche 55 CT di UCP3 e ProPro del PPAR γ 2 sono significativamente associate a un IMC più basso indipendentemente uno dall'altro.

La coesistenza di entrambi questi alleli protettivi si associa a una riduzione clinicamente rilevante del rischio di obesità (59%) indipendentemente dall'introito calorico, identificando così un fenotipo meno responsivo all'incremento ponderale.

Sindrome metabolica in una popolazione di diabetici anziani

Lucibelli L, Rinaldi M, Caiazza G, Castagnola P, Crespo E, D'Alessandro G, Del Vecchio E, Iride C, Marrone M, Montedoro D, Palmieri N, Parlato F, Selleri A, Tarquinio M, Vecchiato A

Gruppo di Studio AMD – Campania "Diabete mellito nell'anziano"

Premesse e scopo del lavoro. In letteratura vi sono poche pubblicazioni riguardanti la prevalenza della sindrome metabolica (SM) nella popolazione generale italiana, ancora meno per quanto riguarda quella anziana diabetica. La prevalenza della SM aumenta con l'avanzare dell'età e ciò è facilmente spiegabile con il fatto che la prevalenza degli elementi che la caratterizzano aumenta negli anni. Poiché la patologia cardiovascolare è la principale causa di morte nella popolazione geriatrica e una delle cause principali di disabilità, appare evidente l'importanza di ricercare i fattori di rischio cardiovascolare anche nell'età anziana. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la prevalenza di SM in una coorte di pazienti diabetici ultrasessantacinquenni che afferivano a 13 centri diabetologici campani in un determinato periodo (15 gg) di osservazione.

Soggetti e metodi. Nei 15 giorni dello studio sono venuti alla nostra osservazione 1907 diabetici e di questi 650 avevano un'età > 65 anni. Abbiamo riscontrato SM secondo i criteri NCEP-ATP III in 545 soggetti ultrasessantacinquenni (84%), 244 M (45%) e 301 F (55%). Dei 545 pazienti affetti da SM 162 (30%), 92 M (57%) 70 F (43%), presentavano incapacità e mancanza di autonomia nelle attività della vita quotidiana rilevate da un colloquio con gli stessi pazienti o con i loro accompagnatori. I rimanenti 105 pazienti ultrasessantacinquenni che non presentavano SM, pur presentando singole componenti della sindrome associate al diabete, non presentavano segni di incapacità o mancanza di autonomia.

Discussione. Mentre negli studi epidemiologici condotti su popolazioni più giovani in genere si trova una prevalenza di SM più elevata negli uomini rispetto alle donne, negli anziani al contrario la prevalenza risulta più elevata nel sesso femminile per una mortalità selettiva dei maschi con SM nelle fasce di età più giovane. L'*health aging and body composition study* ha dimostrato un aumentato rischio di sviluppare deterioramento cognitivo e un significativo e progressivo aumento di limitazioni della mobilità e della forza in anziani con SM seguiti per 4 anni.

Stimolare l'esercizio fisico e stili di vita salutari è la pietra miliare della terapia della SM, a qualsiasi età venga diagnosticata. L'approccio terapeutico prevede, inoltre, l'identificazione e il trattamento intensivo dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Diversi studi hanno infatti dimostrato la sicurezza e l'efficacia del trattamento farmacologico dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia, anche nel paziente anziano.

L'adiposità addominale è associata a un aumento della concentrazione plasmatica di proteina C reattiva indipendentemente dal peso corporeo

Maione S, Lapice E, Patti L, Cipriano P, Rivellesse AA, Riccardi G, Vaccaro O

Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Introduzione. I meccanismi che legano l'obesità al rischio cardiovascolare (CV) non sono del tutto chiari; l'adiposità addominale sembra essere associata a un aumento del rischio CV rispetto all'adiposità totale. Un possibile *linking* tra obesità addominale e rischio CV potrebbe essere uno stato infiammatorio subclinico. La proteina C reattiva (PCR) è una proteina della fase acuta dell'infiammazione, ed è un potente predittore di eventi (CV). Elevati valori di PCR si osservano nei soggetti obesi e sovrappeso, tuttavia non è chiaro in che misura valori elevati di PCR siano associati all'adiposità o, più specificamente, a una localizzazione prevalentemente centrale del grasso corporeo. Scopo del lavoro è verificare la relazione tra concentrazione di PCR circolante e distribuzione del grasso corporeo indipendentemente dall'IMC.

Partecipanti. Cinquecentoventisei soggetti selezionati da una popolazione lavorativa della provincia di Napoli secondo un modello di studio di tipo caso-controllo. I casi erano soggetti con localizzazione centrale del grasso (i.e. rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi $\geq 0,9$ per gli uomini e $\geq 0,85$ per le donne), i controlli soggetti con distribuzione del grasso periferica (i.e. rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi $< 0,9$ per gli uomini e $< 0,85$ per le donne). In tutti i soggetti sono stati misurati le variabili antropometriche e i principali fattori di rischio CV. La PCR è stata dosata con metodo immunoturbidimetrico ad alta sensibilità.

Risultati. Come atteso dal disegno dello studio, il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi era significativamente più alto nei casi che nei controlli, ($1,07 \pm 0,08$ vs $0,85 \pm 0,05$, $p < 0,001$) mentre l'IMC era uguale nei due gruppi ($24,81 \pm 2,45$ vs $24,75 \pm 2,16$, p ns), che erano anche comparabili per età, distribuzione dei sessi e proporzione di fumatori. I casi avevano valori significativamente più elevati di trigliceridi, acido urico, PA sistolica e diastolica e insulinemia e valori significativamente più bassi di colesterolo HDL rispetto ai controlli ($p < 0,05$ per tutti i confronti). La PCR era significativamente più elevata nei casi che nei controlli ($1,96 \pm 2,6$ vs $1,53 \pm 1,74$, $p = 0,04$). In accordo con questo dato la percentuale di soggetti con valori elevati di PCR (> 3) è più alto nei casi che nei controlli ($21,4\%$ vs $10,1\%$ $p < 0,05$).

Conclusioni. I risultati dimostrano che elevati valori di PCR si associano alla distribuzione centrale del grasso corporeo indipendentemente dal grado di sovrappeso; quest'associazione può contribuire a spiegare l'aumentato rischio CV nei soggetti con adiposità addominale.

Il paziente diabetico nel laboratorio di emodinamica

Nasti R², Furbatto F¹, Cassese S¹, Mangiacapra S², Ascione A², Zibella F², Zirpoli L², Lampitella A², Pagano A², Pisa E², D'Urso R², Piscione F¹, Chiariello M¹, Torella R², Sasso FC²

¹Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Divisione di Cardiologia AUOP "Federico II" Napoli;

²Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università di Napoli

Introduzione. Studi prospettici hanno dimostrato per i pazienti diabetici un'aumentata incidenza di coronaropatia e di mortalità a essa associata rispetto ai pazienti non diabetici. Il nostro studio osservazionale ha lo scopo di fotografare, nel mondo reale, la prevalenza della patologia diabetica in pazienti non acuti, afferenti a un laboratorio di emodinamica e cardiologia interventistica, valutando inoltre le caratteristiche angiografiche della patologia aterosclerotica.

Materiale e metodi. Dal primo novembre 2006 al primo novembre 2007, 510 pazienti, non acuti, sono stati inviati dai reparti di Cardiologia, Medicina Interna, Geriatria e Riabilitazione Cardiologica della AOU "Federico II" di Napoli, presso il laboratorio di emodinamica dipartimentale per eseguire un esame coronarografico. È stata valutata la prevalenza della malattia diabetica in questa popolazione. I pazienti diabetici sono stati successivamente suddivisi in tre sottogruppi in base al tipo di terapia antidiabetica ed è stata inoltre valutata la severità della patologia aterosclerotica coronarica mediante analisi dell'estensione e della complessità delle lesioni coronariche angiograficamente significative.

Risultati. Il 19,05% dei pazienti è risultato essere affetto da diabete mellito, di cui il 14,44% in trattamento con sola dieta, il 58,76% in trattamento con ipoglicemizzanti orali e il 26,8% in trattamento insulinico. L'analisi angiografica ha evidenziato una minore estensione della patologia aterosclerotica coronarica nei soggetti non diabetici rispetto ai soggetti diabetici (numero vasi malati $1,12 \pm 1,13$ vs $1,68 \pm 1,33$ $p < 0,05$). L'analisi qualitativa della tipologia di lesioni non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi (lesioni tipo B2-C 82,6% nei pazienti non diabetici vs 85,6% nei pazienti diabetici, $p = ns$). Nei sottogruppi dei pazienti diabetici non sono emerse differenze sostanziali nella tipologia di lesioni angiografiche rispetto sia alla popolazione dei pazienti non diabetici sia a quella del totale dei pazienti diabetici.

Conclusioni. L'esperienza del nostro laboratorio di emodinamica conferma i numerosi dati già presenti in letteratura che indicano come il paziente diabetico sia di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana e a più alto rischio di malattia aterosclerotica coronarica estesa e severa.

Effetti a breve termine della chirurgia bariatrica sul controllo glicemico e sull'asse entero-insulare in diabetici di tipo 2 obesi

Nozzo G¹, Saldamacchia G¹, Cotugno M¹, Vitolo G¹, Di Marino L¹, Cutolo P², Persico F², Angrisani L², Riccardi G¹, Capaldo B¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II"; ²Unità Operativa di Chirurgia Generale ed Endoscopica, Ospedale "San Giovanni Bosco", ASL NA1

Premessa e scopo dello studio. È noto che gli interventi di chirurgia bariatrica sono in grado di indurre una precoce remissione del diabete di tipo 2 (DM2) in individui con obesità morbigena suggerendo che, oltre alla perdita di peso, altri meccanismi possano essere coinvolti, in particolare le variazioni dell'asse entero-insulare conseguenti alle modifiche anatomiche del tratto gastrointestinale.

Scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti a breve-medio termine degli interventi bariatrici (by-pass gastrico o

gastrectomia parziale) su peso corporeo e omeostasi glicemica e sulla risposta entero-ormonale a un pasto misto in soggetti con DM2 e obesità.

Disegno e metodi. In 4 pazienti obesi (2 M, 2 F, età media 43 ± 9 anni, IMC $49,8 \pm 8$ kg/m², M \pm DS) affetti da DM2, in terapia ipoglicemizzante (3 soggetti metformina, 1 soggetto insulina e metformina) sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica, abbiamo valutato prima e dopo tre mesi dall'operazione i parametri antropometrici, il compenso glicemico, il profilo lipidico, la tolleranza glucidica mediante carico orale di glucosio (75 g). In aggiunta, prima e dopo 2 settimane dall'intervento è stato effettuato un *test meal* (304 kcal, lipidi 36%, carboidrati 52%, proteine 12%) per la valutazione della risposta degli entero-ormoni.

Risultati. Il decremento ponderale medio è stato di 16 kg dopo 2 settimane e 35 kg dopo 3 mesi dall'intervento. La glicemia a digiuno dai valori basali di 164 ± 59 mg/dl si è ridotta a valori di 94 ± 29 e 79 ± 5 mg/dl dopo 2 settimane e 3 mesi, rispettivamente; l'emoglobina glicata dal valore basale di $9,2 \pm 3,2\%$ è diminuita a valori di $5,5 \pm 0,6\%$.

La tolleranza glucidica (espressa come area totale sotto la curva (AUC) del glucosio) è notevolmente migliorata (AUC basale 30.003 ± 25.136 vs 16.560 ± 2491 mg/dl \times 120 min dopo 3 mesi). La risposta del GLP-1 al pasto misto, marcatamente piatta prima dell'intervento (picco GLP-1 a 30 min 6 pmol/L), è aumentata a 33 pmol/L dopo l'intervento (incremento di 6 volte). Tutti i pazienti hanno sospeso il trattamento ipoglicemizzante.

Conclusioni. In una piccola casistica di pazienti con DM2 e obesità di alto grado gli interventi di chirurgia bariatrica sono in grado di indurre un significativo e rapido calo ponderale, un sostanziale miglioramento dell'omeostasi glicemica e un significativo aumento del picco di secrezione del GLP-1 in risposta al pasto. Il ripristino di una buona risposta postprandiale del GLP-1 potrebbe avere un ruolo importante nel miglioramento dell'omeostasi glicemica.

Diabete di tipo 2 e steatoepatite non alcolica: due condizioni inscindibili

Persico M, Masarone M, Daniele GP, Di Palma G, La Mura V, Torella R, Salvatore T

IV Divisione di Medicina Interna e Malattie Epatobiliometaboliche Avanzate

Introduzione. La NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) è un'alterazione rilevata molto frequentemente nella sindrome metabolica e nel diabete di tipo 2, in genere con metodiche radiologiche, mentre sono del tutto carenti in letteratura dati basati sull'istologia. D'altro canto, mentre è noto il ruolo peggiorativo della NASH (*non-alcoholic steato-hepatitis*) nell'epatopatia da HCV sia in termini di gravità della fibrosi sia di risposta alla terapia antivirale, non è ben chiaro l'impatto del virus C sulla NAFLD associata a sindrome metabolica e diabete.

Scopo dello studio. Valutare mediante epatobiopsia la prevalenza di NAFLD e NASH in una popolazione di pazienti con infezione da virus C e/o diabete di tipo 2.

Pazienti e metodi. Abbiamo valutato 384 pazienti consecutivi giunti alla nostra osservazione clinica da gennaio 2004 a marzo 2008 per HCV positività e/o diabete mellito di tipo 2. Criteri di esclusione erano: epatopatia a eziologia differente dalla HCV, compresa quella alcolica. Nei soggetti senza segni clinico-ecografici di cirrosi è stata effettuata biopsia epatica (anche nei pazienti diabetici HCV negativi che avevano ipertransaminemia e/o fegato *bright* all'ecografia) la quale è stata valutata da esperti anatomopatologi per la presenza di steatosi-steatoepati-

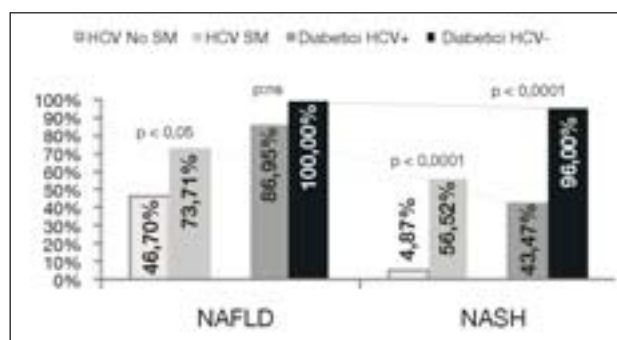


Figura 1 Prevalenza di NAFLD e NASH.

te e, negli HCV positivi, per lo score di Ishak. In tutti i pazienti inoltre è stato valutato il BMI, la presenza della SM secondo i criteri ATP III, i marker di epatite virale, l'ALT, l'emocromo completo con formula e piastrine, l'ecografia addominale e, nei pazienti HCV positivi, il genotipo virale.

Risultati. Dei 384 pazienti (208 maschi e 176 femmine), 348 (90,6%) erano HCV positivi (126 genotipo 1, 38 genotipo 2, 8 genotipo 3, 6 genotipo 4, 52 genotipo non determinato), 126 (32,81%) avevano la sindrome metabolica, 138 (35,94%) (di cui 34 HCV negativi) il diabete mellito, 176 (45,43%) la cirrosi clinica.

I 208 pazienti sottoposti a biopsia epatica sono stati suddivisi in 4 gruppi: 1) 137 pazienti HCV+ senza SM; 2) 23 pazienti HCV+ con SM; 3) 25 pazienti diabetici HCV negativi; 4) 23 pazienti diabetici HCV positivi. Di essi è stata valutata la prevalenza bioptica della steatosi e della steatoepatite. I risultati sono presentati in figura 1.

I pazienti HCV+ con sindrome metabolica differivano in maniera statisticamente significativa per valori di età ($p < 0,05$), BMI ($p < 0,0001$), glicemia ($p < 0,005$), trigliceridemia ($p < 0,05$), prevalenza di ipertensione ($p < 0,005$) e per una più alta prevalenza di NAFLD ($p < 0,05$) e NASH ($p < 0,0001$) rispetto a quelli senza sindrome metabolica (Fig. 1). I pazienti diabetici avevano un'elevata prevalenza di NAFLD (93,75%) e NASH (70,83%), ma confrontando i pazienti diabetici HCV positivi con quelli HCV negativi si osservava una maggiore prevalenza di cirrosi ($p < 0,05$), valori più elevati di ALT ($p < 0,001$) e più bassi valori di colesterolemia ($p < 0,05$).

Nei pazienti diabetici sottoposti a biopsia, inoltre, vi era una maggiore prevalenza di SM negli HCV- (92%) rispetto agli HCV+ (26,09%) ($p < 0,001$) e, seppure non vi fosse differenza di prevalenza di NAFLD (100% vs 86,95%, p ns) essi presentavano una prevalenza di NASH significativamente più elevata (24 pz su 25: 96%, rispetto a 10 pz su 23: 43,47%; $p < 0,0001$) all'istologia.

Conclusioni. I risultati del nostro studio sembrano indicare che il diabete di tipo 2, indipendentemente dalla presenza di ipertransaminemia e/o *bright liver*, è intrinsecamente associato a steatosi epatica che quasi costantemente assume i caratteri della steatoepatite.

Nei pazienti con infezione da virus C la presenza di steatosi epatica e in particolar modo di steatoepatite è fortemente condizionata dalla coesistenza di sindrome metabolica; inoltre i pazienti diabetici HCV positivi, sebbene abbiano una comparabile prevalenza di steatosi rispetto agli HCV negativi, sviluppano assai meno frequentemente steatoepatite.

Bibliografia. Yeh MM, Brunt EM. *Pathology of non alcoholic fatty liver disease*. Am J Clin Pathol 2007;128:837-4.

Marchesini G, Marzocchi R. *Metabolic syndrome and NASH*. Clin Liver Dis 2007;11:105-17.

Effetto di un pasto ricco in grassi saturi sull'espressione dei geni ossidativi mitocondriali nel muscolo scheletrico nell'uomo

Turco AA, Ciano O, De Feo P, Guescini M, Stocchi V, Rivellese AA, Riccardi G, Capaldo B

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II", Napoli; Istituto di Chimica Biologica, Università di Urbino "Carlo Bo", Urbino

Introduzione. Una riduzione dell'attività degli enzimi ossidativi mitocondriali e alterazioni morfologiche dei mitocondri sono state osservate in soggetti insulino-resistenti (obesi e diabetici). È stato ipotizzato che la disfunzione mitocondriale costituisca un difetto primario, geneticamente determinato. Studi recenti hanno messo in evidenza che l'attività mitocondriale può essere influenzata anche da fattori ambientali e in particolare da fattori nutrizionali.

Scopo del lavoro. Valutare l'effetto di un pasto ricco in grassi saturi sull'espressione dei geni mitocondriali del metabolismo ossidativo nel muscolo scheletrico dell'uomo.

Materiale e metodi. Sono stati studiati 6 volontari sani (F/M 3/3; età media 29 ± 3 anni; IMC $25,0 \pm 3$ kg/m²). Dopo un periodo di 3 giorni di dieta standard (35% grassi, 15% proteine, 50% carboidrati) ai partecipanti è stato somministrato un pasto grasso composto da: carboidrati 20%, proteine 12%, lipidi 67% di cui 36% saturi. Ai tempi 0', 60', 120', 180' sono stati effettuati prelievi per la determinazione di trigliceridi e FFA. All'inizio e dopo 180 min dal pasto è stato effettuato un agoaspirato sul muscolo vasto laterale per la valutazione dell'espressione dei geni del metabolismo ossidativo mitocondriale. A un soggetto di controllo, l'agoaspirato muscolare è stato effettuato al basale e dopo 180 min per la valutazione dell'effetto tempo. Si è proceduto all'estrazione del DNA per la valutazione dei livelli di mRNA dei geni del metabolismo ossidativo mitocondriale (COX2, COX5b) e di geni regolatori (PGC1 α e β) misurati mediante PCR.

Risultati. I soggetti presentavano un normale profilo lipidico basale. I livelli dei trigliceridi aumentavano dopo il pasto (T_{60} $66,0 \pm 15$ mg/dl; T_{120} $93,2 \pm 24$ mg/dl; T_{180} 101 ± 26 mg/dl) mentre i livelli di acidi grassi si riducevano dopo un'ora dal pasto per poi aumentare successivamente (T_0 57 ± 29 mmol/L; T_{60} 19 ± 4 mmol/L, T_{120} $27,0 \pm 13$ mmol/L; T_{180} $33,0 \pm 10$ mmol/L). L'espressione dell'enzima citocromo c ossidasi (COX5b, COX2) si riduceva in maniera significativa in tutti i soggetti dopo 3 ore dal pasto grasso (COX2 T_0 $0,42 \pm 0,13$, T_{180} $0,26 \pm 0,13$, $p = 0,029$; COX5b T_0 $0,51 \pm 0,18$, T_{180} $0,34 \pm 0,18$, $p = 0,070$), mentre non si riscontrava nessuna differenza nell'espressione di PGC1 α e β . Nell'unico soggetto di controllo non si osservava alcuna variazione nell'espressione dei geni valutati.

Conclusioni. Un pasto ricco in grassi saturi induce una rapida riduzione dell'espressione dei geni del metabolismo ossidativo mitocondriale. Questi dati indicano che la funzione mitocondriale è sensibile alle variazioni acute dell'*intake* di nutrienti.

Effetti di una dieta ricca in cereali integrali a base di frumento sul metabolismo lipidico in individui sani

Viscovo D⁴, Giacco R¹, Clemente G¹, Cipriano D¹, Luongo D², Naviglio D³, Patti L⁴, Cipriano P⁴, Giacco A⁴, Bianchi MA⁵, Ciati R⁵, Rivellese AA⁴, Riccardi G⁴

¹Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino; ²Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, CNR, Napoli; ³Dipartimento di Scienza degli Alimenti, Facoltà di Agraria, Napoli; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina, Università "Federico II", Napoli; ⁵R&D Barilla G&R F.II. SpA, Parma

Premesse. Il consumo di cereali integrali si associa a una riduzione del rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari, tuttavia i meccanismi di questa associazione non sono chiari.

Scopo. Confrontare gli effetti di una dieta ricca in cereali integrali a base di frumento vs una dieta contenente gli stessi prodotti in forma raffinata sul metabolismo glicolipidico e sui marcatori di infiammazione subclinica in individui sani.

Metodi. Quindici individui sani (12 M/3 F), età $54,5 \pm 7,6$ anni ($M \pm DS$) e IMC $27,4 \pm 3,0$ kg/m², hanno partecipato a uno studio randomizzato, condotto secondo un disegno cross-over, sequenziale.

Dopo 3 settimane di run-in, i partecipanti erano assegnati, in modo casuale, a 2 diete isoenergetiche, una ricca in prodotti integrali e l'altra contenente gli stessi alimenti nella forma raffinata, per la durata di 3 settimane; le due diete simili per composizione in macronutrienti erano diverse per il contenuto in fibre da cereali (23,1 vs 9,8 g/die, rispettivamente). Alla fine di ciascun intervento dietetico venivano effettuati prelievi ematici a digiuno e ogni ora per 4 ore dopo un pasto test standard, ricco in prodotti integrali o raffinati, per la misurazione di glicemia, insulinoemia, lipidi, lipoproteine, adipochine, Mg⁺⁺, SCFA e della proteina c-reattiva (PCR).

La fermentazione intestinale era valutata mediante misurazione dell'idrogeno (H₂) nell'aria espirata a digiuno e dopo il pasto test.

Risultati. Alla fine dei due interventi dietetici non si osservava nessuna differenza nei livelli plasmatici a digiuno e postprandiali di glucosio, insulina, FFA, trigliceridi, Mg⁺⁺, leptina, adiponectina e PCR e nei livelli di H₂ nell'aria espirata. La dieta ricca in cereali integrali rispetto a quella ricca in cereali raffinati riduceva significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale (-4,3%; $p < 0,03$) e delle LDL (-4,9%; $p < 0,04$) sia a digiuno sia nel periodo postprandiale.

Conclusioni. Il consumo regolare di cereali integrali a base di frumento riduce la colesterolemia a digiuno e nel periodo postprandiale, ma non influenza il metabolismo glucidico, insulinico e i marcatori dell'infiammazione subclinica in individui sani.