

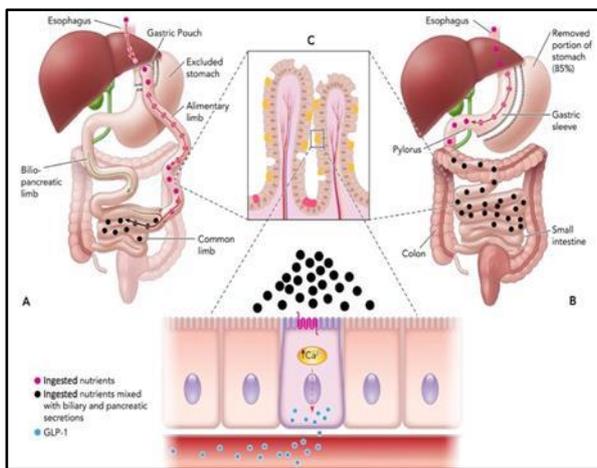
## **Tesi di Laurea: “Fiov study. Fisiologia della isoglicemia tra oral glucose tolerance test (OGTT) ed intra-venous glucose tolerance test (IVGTT): un modello matematico” (Sintesi)**

**Autore: B.M. Sancetta**

**Relatore: P. Pozzilli**

**Correlatore: D. Tuccinardi**

### **Introduzione**



**Fig. 1:** Produzione di incretine e chirurgia bariatrica (da “GLP-1: A Mediator of the Beneficial Metabolic Effects of Bariatric Surgery?”, S. Manning et al, American physiological society, 2014)

Il Diabete Mellito di tipo 2 (DM2) è una malattia cronica caratterizzata da un’alterazione del metabolismo glucidico causata da un deficit periferico dell’azione insulinica. La risoluzione del DM2 sembra costituire un beneficio addizionale offerto dal trattamento chirurgico dell’obesità. Pur non essendo stati definitivamente chiariti i meccanismi alla base della remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica, è oggi certo che l’effetto della chirurgia non possa essere soltanto giustificato dal calo ponderale. In tal senso, diversi autori hanno candidato le incretine come mediatori chiave nella remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica. Le incretine, tra le quali ricordiamo

il GIP (Peptide insulinotropico glucosio dipendente) e GLP-1 (glucagon-like peptide-1), sono ormoni secreti dalle cellule enteroendocrine del tratto gastrointestinale dopo l’ingestione di alimenti. Fra i numerosi compiti svolti dalle incretine vi è quello di regolare la secrezione di insulina. A tal proposito, numerosi studi hanno descritto che:

1. i livelli di GLP-1 a digiuno dopo roux en y gastric bypass (RYGBP) e sleeve gastrectomy (SG) non sono alterati, anche rispetto ai pazienti obesi con una perdita di peso simile ottenuta con una dieta ipocalorica (1.300–1.800 kcal / giorno);
2. si osservano vivaci risposte postprandiali di GLP-1 anche a 1-3 giorni dopo l’intervento;
3. i livelli di GLP-1, sia totale che attivo, migliorano dopo RYGB e SG;
4. la risposta del GLP-1 è maggiore dopo RYGBP che dopo SG (circa cinque volte e tre volte della risposta preoperatoria, rispettivamente);
5. la più vigorosa risposta del GLP-1 non è stata osservata nei pazienti obesi che sono stati sottoposti a restrizione calorica per imitare la dieta post-chirurgica o nei pazienti obesi che hanno avuto una perdita di peso simile ottenuta con una dieta ipocalorica (1.300-1.800 kcal / giorno);
6. vi è un progressivo aumento della risposta GLP-1 durante il primo anno postoperatorio;
7. l’aumentata risposta di GLP-1 persiste a

lungo termine;

8. i cambiamenti nella secrezione di GLP-1 sono in netto contrasto con la secrezione relativamente inalterata della sua controparte, l'ormone GIP;
9. i risultati indicati sopra sono anche generalizzabili ai pazienti con T2DM.

Il bypass di un tratto di intestino prossimale e/o l'aumento dell'esposizione dei nutrienti alle cellule L dell'intestino distale sono due potenziali spiegazioni per giustificare il profilo ormonale intestinale alterato osservato dopo RYGBP. In primo luogo, anche dopo SG si osservano risposte potenziate di GLP-1, nonostante l'assenza di alterazioni nel percorso di transito dei nutrienti. In secondo luogo, gli studi condotti su pazienti sottoposti a JIB hanno mostrato un'iperplasia delle cellule enteroendocrine all'interno del circuito del bypass, incluso un aumento significativo del numero di cellule contenenti enteroglucagone. Sebbene questo non sia stato studiato in pazienti sottoposti a RYGBP, uno studio su ratti sottoposti a RYGBP ha mostrato un aumento del numero di cellule L nel Roux e nei tratti intestinali comuni ma non nel tratto biliopancreatico bypassato, provando un legame diretto tra la stimolazione da parte dei nutrienti e l'adattamento delle cellule L. Il progressivo aumento postoperatorio delle risposte del GLP-1 con il tempo potrebbe rappresentare un'ulteriore prova di questa risposta adattativa cellulare enteroendocrina; tuttavia, ciò non può spiegare i cambiamenti acuti nella della risposta del GLP-1. In particolare, il ridotto assorbimento dei nutrienti nell'intestino prossimale o il transito accelerato dei nutrienti (o entrambi) potrebbero teoricamente spiegare questa migliorata esposizione dei nutrienti alle cellule L intestinali (e ciò condurrebbe ad una migliore risposta del GLP-1). A sostegno di questa ipotesi, studi di imaging con tecniche di risonanza magnetica scintigrafica hanno dimostrato un'associazione tra risposte di

GLP-1 esagerate con uno svuotamento più rapido del sacchetto gastrico nel caso di RYGBP e una maggiore motilità intestinale dopo SG. Esistono numerosi altri meccanismi che potrebbero essere alla base della migliorata risposta del GLP-1. Ad esempio, è stata osservata una ridotta attività del DPP-4 e alterazioni nel flusso di acido biliare o nel microbiota intestinale dopo RYGBP. È interessante notare che le suddette manipolazioni non bariatriche, tra cui la digiunostomia, la vagotomia e la duodenectomia portino a una più rapida comparsa del glucosio nella circolazione, che potrebbe potenzialmente influenzare la quantità di GLP-1 secreto. Tuttavia, nonostante la pletora di teorie fisiopatologiche, i meccanismi precisi sottostanti la risposta GLP-1 migliorata dopo la chirurgia bariatrica e il legame tra la consegna migliorata di nutrienti e la secrezione aumentata di GLP-1 rimangono non completamente chiariti.

### ***Descrizione dello studio***

#### ***Obiettivo primario***

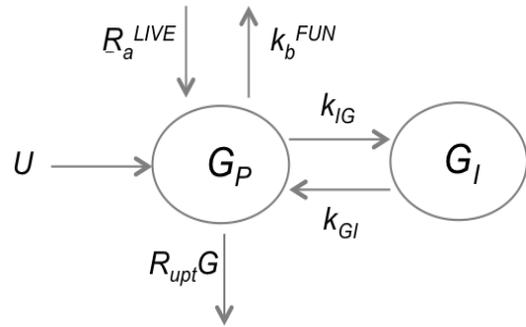
Al fine di valutare il contributo dell'effetto incretinico, abbiamo confrontato la funzione delle cellule beta pancreatiche valutata durante un Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) e durante un successivo Intra-Venous Glucose Tolerance Test (IVGTT) isoglicemico rispetto al precedente OGTT. L'effetto incretinico è stato quindi calcolato sulla base delle differenze indotte dalle due differenti metodiche di somministrazione di glucosio. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di validare un modello matematico con l'obiettivo di calcolare l'input ottimale (velocità infusione) per abbinare l'uscita IVGTT con le misurazioni OGTT e ottenere, in tutti i tempi di rilevamento previsti dalla sperimentazione, una differenza statisticamente non significativa tra la glicemia ottenuta con OGTT e IVGTT.

### Descrizione dello studio

Dopo un opportuno digiuno di 12 h al partecipante è stato somministrato un bolo di 50 g di glucosio per os. Sono stati effettuati prelievi ai tempi -15, 0, +15, +30, + 45, +60 +90, +120, + 150, + 180 per il dosaggio di glicemia, insulinemia e C-peptide. Inoltre, la glicemia è stata misurata ogni 5 minuti per 180 min tramite stick glicemico usando un'aliquota di sangue prelevata da un accesso posizionato nella vena antecubitale. Il giorno successivo dopo 12 ore di digiuno, verrà effettuata una infusione di glucosio e.v. tramite accesso venoso: una soluzione glucosata al 20% verrà infusa tramite pompa infusione per 180 minuti. La glicemia verrà controllata ogni 5 minuti (in maniera del tutto analoga a quanto fatto nella giornata precedente durante l'OGTT) e il rate infusione verrà calcolato tramite algoritmo elaborato sulla base del modello riportato di seguito al fine di rendere la differenza tra le glicemie ottenute tramite IVGTT e quelle ricavate il giorno prima con OGTT statisticamente non significative. Ai partecipanti verranno effettuati prelievi di sangue venoso per la misurazione della glicemia, dell'insulinemia e del C-peptide ai tempi -15, 0, +15 +30 + 45 +60 +90 +120 + 150 + 180.

### Modello utilizzato per descrivere l'IVGTT

In tale modello vengono utilizzati una serie di compartimenti di assorbimento del glucosio, cioè un certo numero di sezioni, attraverso le quali il glucosio transita sequenzialmente, prima di diventare disponibile nel plasma. Il modello comprende due compartimenti, corrispondenti indicativamente al plasma e all'interstizio. L'ingresso del glucosio si verifica direttamente nel compartimento plasmatico. La rappresentazione compartimentale del modello è la seguente:



Dalla figura, in prima istanza, possiamo scrivere l'equazione differenziale che descrive la concentrazione di glucosio nel compartimento interstiziale. Dal bilancio di massa, si ottiene che la concentrazione nell'interstizio al tempo  $t$  deriva dall'equilibrio che si viene ad instaurare tra l'entrata di glucosio dal compartimento interstiziale al plasma e dal passaggio di questo dall'interstizio al plasma:

$$\frac{dG_I^{(t)}}{dt} = k_{IG}G_P^{(t)}\frac{V_P}{V_I} - k_{GI}G_I^{(t)} \quad (1.1)$$

Al tempo  $t=0$ , il glucosio interstiziale è all'equilibrio con quello plasmatico ed è pertanto rappresentato dal livello glicemico basale  $G_b$ :

$$G_I^\emptyset = G_P^\emptyset = G_b \quad (1.2)$$

andando a sostituire all'equazione 1.1 le condizioni della relazione 1.2 otteniamo:

$$0 = k_{IG}G_P^{(\emptyset)}\frac{V_P}{V_I} - k_{GI}G_I^{(\emptyset)}$$

da cui:

$$0 = k_{IG}\frac{V_P}{V_I} - k_{GI}$$

ed infine, apportando le dovute sostituzioni e isolando il termine  $k_{GI}$ :

$$k_{GI} = k_{IG}\frac{V_P}{V_I} \quad (1.3)$$

la relazione 1.3 rappresenta matematicamente la prima condizione di equilibrio (stato stazionario). In modo del tutto analogo, possiamo ricavare l'equazione che descrive la variazione della concentrazione di glucosio

plasmatico al tempo  $t$ . La relazione che possiamo ricavare è la seguente:

$$\begin{aligned} \frac{dG_P^{(t)}}{dt} &= k_{GI}G_I^{(t)}\frac{V_I}{V_P} - k_{IG}G_P^{(t)} + \frac{U^t}{V_P} - R_{upt}G^{(t)} \\ &\quad - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} + \frac{R_a^{LIVER}^{(t)}}{V_P} \end{aligned} \quad (1.4)$$

dove  $U^t$  rappresenta l'ingresso di glucosio tramite infusione endovena di glucosata al tempo  $t$ . All'interno di questa relazione troviamo il tasso di eliminazione di glucosio da parte dei tessuti periferici, il tasso di assorbimento di glucosio da parte del SNC e il tasso di produzione epatico di glucosio. Il tasso di assorbimento periferico del glucosio è direttamente proporzionale al glucosio plasmatico; la relazione è la seguente:

$$\begin{aligned} R_{upt}G^{(t)} &= k_{XG}G_P^{(t)} \end{aligned} \quad (1.5)$$

il tasso di produzione epatico di glucosio dipende dalla glicemia e dal livello di insulinemia secondo la seguente relazione:

$$\begin{aligned} R_a^{LIVER}^{(t)} &= k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}} \end{aligned} \quad (1.6)$$

all'interno di questa relazione:

$$\gamma_G = \tilde{\gamma}_G \bar{I}$$

dove  $\tilde{\gamma}_G$  rappresenta il valore nominale e  $\bar{I}$  il valore medio di insulina ( $150 \pm$  *insulinemia*). L'assorbimento cerebrale di glucosio, invece, è costante e dipende dal peso del soggetto:

$$\begin{aligned} k_B^{FUN} &= \frac{104}{1440} \cdot \frac{1000}{180} \\ &\quad \cdot \frac{1}{PESO} \end{aligned} \quad (1.7)$$

dove 1440 sono i minuti giornalieri, 1000 sono i grammi giornalieri di consumo e 180 è il peso molecolare del glucosio. Sostituendo alla *relazione 1.4* le *equazioni 1.5* e *1.6*, otteniamo:

$$\begin{aligned} \frac{dG_P^{(t)}}{dt} &= k_{GI}G_I^{(t)}\frac{V_I}{V_P} - k_{IG}G_P^{(t)} \\ &\quad - k_{XG}G_P^{(t)} + \frac{U^t}{V_P} \\ &\quad - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} + \frac{k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}}}{V_P} \end{aligned}$$

al tempo  $t=0$  (all'equilibrio), la variazione di glucosio plasmatico nel tempo e l'ingresso di glucosio tramite canula sono nulli; pertanto possiamo scrivere:

$$\begin{aligned} 0 &= k_{GI}G_I^{(0)}\frac{V_I}{V_P} - k_{IG}G_P^{(0)} - k_{XG}G_P^{(0)} \\ &\quad + \frac{0}{V_P} - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} \\ &\quad + k_G e^{-\gamma_G G_P^{(0)}} \end{aligned}$$

sostituendo adesso alla relazione appena ricavata le condizioni ricavate in precedenza (*equazione 1.2* e *equazione 1.3*) ricaviamo:

$$\begin{aligned} 0 &= k_{GI}G_I^{(t)}\frac{V_I}{V_P}G_b - k_{GI}G_I^{(t)}\frac{V_I}{V_P}G_b \\ &\quad - k_{XG}G_b - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} \\ &\quad + k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}} \end{aligned}$$

e a sua volta:

$$k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}} = k_{XG}G_b + \frac{k_B^{FUN}}{V_P}$$

infine, isolando il termine  $k_G$ , otteniamo la seconda relazione allo stato stazionario:

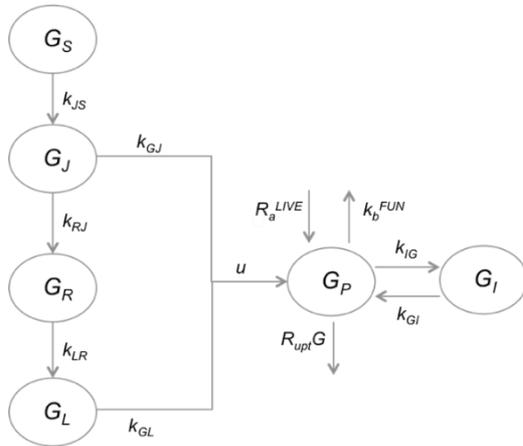
$$\begin{aligned} k_G &= \frac{k_{XG}G_b + \frac{k_B^{FUN}}{V_P}}{e^{-\gamma_G G_P^{(t)}}} \end{aligned} \quad (1.8)$$

Questa rappresenta la seconda condizione di equilibrio per il modello dell'IVGTT.

*Modello utilizzato per descrivere l'OGTT*

Il modello comprende quattro compartimenti, corrispondenti allo stomaco, al digiuno e l'ileo, oltre ad un compartimento di ritardo tra digiuno ed ileo; quest'ultimo compartimento è necessario per avere una descrizione del passaggio di glucosio nell'apparato gastro-intestinale più vicina

possibile al processo fisiologico effettivo. La rappresentazione compartimentale del modello è la seguente:



La rappresentazione matematica della dinamica del glucosio nello stomaco è rappresentata tramite l'equazione 2.1, dove la condizione iniziale indica che all'istante  $t=0$  (inizio della somministrazione del bolo orale di 75g di glucosio) la quantità di glucosio presente nello stomaco è pari alla dose (*bolo*) somministrata per via orale. Il termine di svuotamento gastrico è direttamente proporzionale alla quantità di glucosio nello stomaco, dove  $k_{jg}$  è la velocità di trasferimento del glucosio dallo stomaco al digiuno:

$$\frac{dG_S^{(t)}}{dt} = k_{jg}G_S^{(t)} - G_S^{(0)} = \text{bolo} \quad 2.1$$

La seconda equazione rappresentante la dinamica del flusso di glucosio nel digiuno (*relazione 2.2*): descrive la variazione di glucosio in tale compartimento. Nella parte destra dell'equazione si hanno tre termini, di cui il primo rappresenta l'ingresso di glucosio nel compartimento, e coincide con lo svuotamento gastrico; il secondo termine rappresenta il tasso di assorbimento del glucosio dal digiuno, che costituisce parte del coefficiente di comparsa del glucosio nel compartimento relativo al glucosio plasmatico; il terzo termine rappresenta invece la quantità di glucosio non assorbita nel tratto prossimale intestinale, che quindi transita dall'ileo attraverso il compartimento

di ritardo. Ovviamente, all'istante 0, il glucosio non è ancora transitato dallo stomaco al duodeno e, pertanto, la concentrazione di glucosio in tale distretto sarà nulla. Di seguito viene riportata la relazione:

$$\begin{aligned} \frac{dG_J^{(t)}}{dt} &= k_{jg}G_S^{(t)} - k_{RJ}G_J^{(t)} \\ &\quad - k_{GJ}G_J^{(t)} - G_J^{(0)} \\ &= 0 \end{aligned} \quad 2.2$$

Per quanto riguarda la dinamica degli ultimi due compartimenti, ovvero ritardo (*equazione 2.3*) ed ileo (*equazione 2.4*), questi presentano una struttura simile all'equazione 2.2, dove però abbiamo solo due termini: per la dinamica del compartimento di ritardo (*equazione 2.3*) abbiamo un termine rappresentante la quantità di glucosio che passa nel compartimento dal digiuno e uno che rappresenta la quantità di glucosio che passa dal ritardo all'ileo; invece, per la dinamica dell'ileo (*equazione 2.4*) si ha un termine rappresentante la quantità di glucosio che transita dal ritardo all'ileo e uno rappresentante il contributo di glucosio che contribuisce al glucosio plasmatico. Anche in questi due compartimenti, al tempo  $t=0$  il glucosio non è ancora transitato dallo stomaco a tali compartimenti e, pertanto, la concentrazione è pari a 0. Pertanto si ha:

Compartimento di ritardo

$$\begin{aligned} \frac{dG_R^{(t)}}{dt} &= k_{RJ}G_J^{(t)} - k_{LR}G_R^{(t)} - G_R^{(0)} \\ &= 0 \end{aligned} \quad 2.3$$

Compartimento ileale

$$\begin{aligned} \frac{dG_L^{(t)}}{dt} &= k_{LR}G_R^{(t)} - k_{GL}G_L^{(t)} - G_L^{(0)} \\ &= 0 \end{aligned} \quad 2.4$$

Le seguenti equazioni rappresentano matematicamente il transito di glucosio lungo il tratto gastro-intestinale. Ammettiamo adesso che, al pari della secrezione incretinica, l'assorbimento di glucosio avvenga unicamente nel duodeno e nell'ileo (stomaco e compartimento di ritardo

fungono unicamente da zone di ritardo del flusso, ma non sono deputate all'assorbimento dei macronutrienti). Pertanto, andando adesso a scrivere la relazione che descrive l'assorbimento di glucosio intestinale, otteniamo che l'assorbimento glucidico è dato dalla somma della quota proviene dall'ileo e quello proveniente dal digiuno:

$$u^{(t)} = (k_{GJ}G_J^{(t)} + k_{GL}G_L^{(t)}) \cdot \frac{frac}{PESO} \quad 2.5$$

Andiamo adesso ad analizzare il bilancio del glucosio a livello plasmatico esplicitando i termini e sommando all'equazione 1.4 ottenuta nella sezione presente l'equazione 2.5. da tale integrazione otteniamo:

$$\begin{aligned} \frac{dG_p^{(t)}}{dt} &= k_{GI}G_I^{(t)} \frac{V_I}{V_P} - k_{IG}G_P^{(t)} \\ &+ (k_{GJ}G_J^{(t)} + k_{GL}G_L^{(t)}) \cdot \frac{frac}{PESO} \\ &- R_{upt}G^{(t)} - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} \\ &+ \frac{R_a^{LIVER}^{(t)}}{V_P} \end{aligned} \quad 2.6$$

La relazione 2.6 permette di rappresentare ad ogni singolo istante temporale t la concentrazione plasmatica di glucosio durante un test di OGTT.

### Risultati dello studio

Come da protocollo, dopo la firma del consenso informato, dopo 12 h di digiuno, il paziente è stata sottoposta all'OGTT con 50 g di bolo di glucosio: al fine di rendere la raccolta dei campioni ematici più agevole per l'operatore e per la paziente, è stata inserita nella vena mediana dell'avambraccio un Ago-canula di 30 G. Tramite tale accesso venoso sono stati prelevati i campioni della sieroteca per i saggio immuno-enzimatici per il dosaggio di glicemia, insulina e C-peptide ai tempi previsti dal protocollo di studio e dei piccoli campioni di sangue venoso ogni 5

minuti; da questi ultimi campioni delle piccole gocce sono state poste sull'apposita striscia reattiva del glucometro al fine di ricavarne le glicemie istantanee e trarne la curva glicemica (Fig. 2).

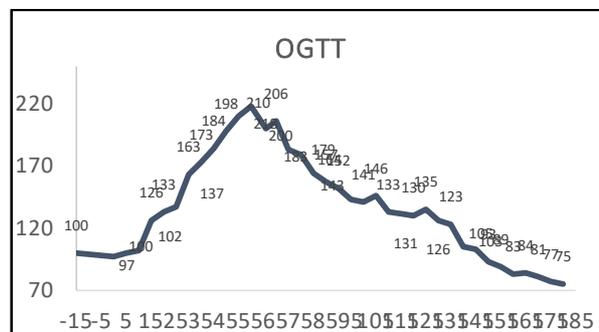


Fig. 2. Curva glicemica ricavata durante l'OGTT con bolo di 50 g ottenuta graficando i valori riportati nella Tabella 2.

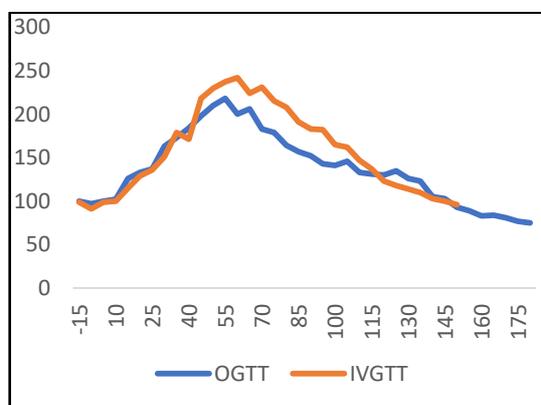
Dopo l'esecuzione dell'esperimento, i campioni ottenuti dai 10 campioni ematici ottenuti durante l'OGTT ai tempi -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minuti sono stati inviati al laboratorio analisi per il dosaggio di glicemia, insulinemia e C-peptide. I risultati sono riportati nella Tab. 1.

Prelievi (minuti)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (uUI/ml)	C-peptide (ng/ml)
-15	87	5.8	1.26
0	87	5.10	1.27
15	104		2.67
30	148		6.16
45	186	100.40	
60	193	93.5	10.66
90	139		7.54
120	132	34.10	7.33
150	78	5.4	2.58
180	65	3.40	

Tab. 1. Risultati dei prelievi venosi ricavati durante l'OGTT.

Dopo 2 giorni, come da protocollo, dopo la firma del consenso informato e dopo 12 h di digiuno, il paziente è stato sottoposto all'infusione di glucosio (IVGTT). Sono state

inserite due ago-canule (una per l'infusione di una soluzione di glucosata al 20% ed una per ottenere i prelievi da inviare al laboratorio e per le glicemie). Al fine di ottenere le stesse glicemie ottenute durante l'OGTT, sono state prelevate ogni 5 minuti delle piccole gocce di sangue venoso da un'ago-canula posta nel braccio controlaterale rispetto a quello dove veniva infusa la glucosata; tali campioni sono stati analizzati da un glucometro al fine di ricavarne la glicemia istantanea. Ad ogni glicemia ricavata, l'algoritmo ottenuto dai modelli matematici precedenti ha estrapolato la velocità di infusione più idonea per far raggiungere al prelievo ematico successivo la stessa glicemia ottenuta precedentemente con l'OGTT con carico di 50 g. Pertanto, ogni 5 minuti, una volta ricavata la glicemia istantanea ed una volta inserita come input nell'algoritmo, si procedeva ad impostare la velocità di infusione (espressa in ml/h) ottenuta come output dall'algoritmo. Il confronto tra la curva glicemica ottenuta durante l'OGTT e durante l'IVGTT sono riportati nella Fig. 3.



**Fig. 3:** Confronto tra la curva glicemica ricavata durante l'OGTT con bolo di 50 g e quella ottenuta durante l'IVGTT.

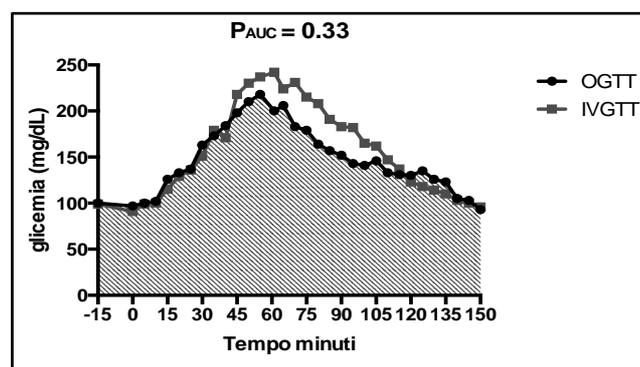
Inoltre, durante l'esecuzione dell'esperimento, sono stati ricavati 10 campioni ematici ai tempi -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minuti e sono stati inviati al laboratorio analisi per il dosaggio di glicemia, insulinemia e C-peptide (in modo del tutto simile rispetto all'OGTT). I risultati sono riportati nella Tab. 2.

Prelievi (minuti)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (UI/ml)	C-peptide (ng/ml)
-15	77	3.1	1.04
0	80	3.5	1.04
15	97	8.5	1.49
30	187	18.8	3,46
45	209	21.6	3.80
60	222	24.0	4.56
90	169	49.6	8.17
120		16.2	5.12
150		7.0	2.73
180	-	-	-

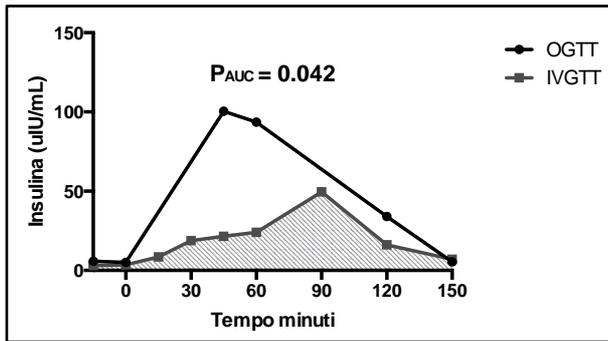
**Tab. 2:** Risultati dei prelievi venosi ricavati durante l'IVGTT.

Una volta ottenute le due curve glicemiche, sono stati analizzati i dati al fine di vedere se le differenze delle due curve risultava non significativa.

Come si può vedere in Fig. 4, il p value finale ottenuto è di  $p=0.333$ . Essendo il p value superiore a 0.05, la differenza tra le due curve ottenute è statisticamente non significativa: ciò dimostra la validità dell'algoritmo elaborato al fine di ottenere le iso-glicemie durante l'IVGTT rispetto all'OGTT.

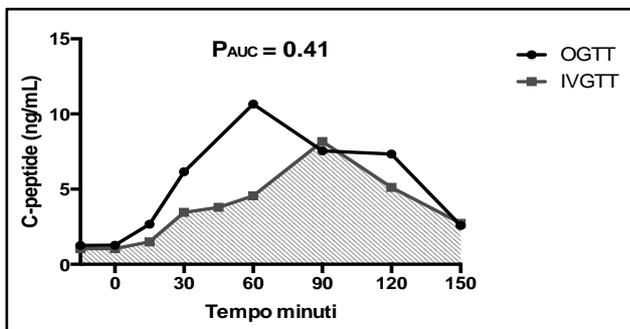


**Fig. 4:** Curve AUC delle glicemie ottenute durante l'OGTT e durante l'IVGTT.



**Fig. 5:** Curve AUC dell'insulinemie ottenute durante l'OGTT e durante l'IVGTT.

In Fig. 5 sono state graficate le aree sotto la curva (AUC) sottese dai valori di insulinemia ottenuti durante l'OGTT e durante l'IVGTT. L'AUC della insulinemia ottenute durante l'OGTT è significativamente maggiore rispetto a quella ottenuta con IVGTT (OGTT 8330 mIU/mL\*min IVGTT 3428 mIU/mL\*min,  $p = 0.042$ ). Lo scarto esistente tra le due curve e la significatività della differenza tra le due curve sono espressione del contributo dell'effetto incretinico ottenuto durante l'OGTT. Tale risultato è pertanto un surrogato dell'effetto incretinico.



**Fig. 6:** Curve AUC dei valori di C-peptide ottenute durante l'OGTT e durante l'IVGTT.

In Fig. 6 sono state graficate le aree sotto la curva (AUC) sottese dai valori di C-peptide ottenuti durante l'OGTT e durante l'IVGTT. In questo caso l'AUC della curva dei valori di C-peptide ottenuti durante l'OGTT non è significativamente maggiore rispetto a quella ottenuta con IVGTT (OGTT 1012 ng/mL\*min, IVGTT 696,9 ng/mL\*min,  $p = 0.41$ ).

## Conclusioni

Per chiarire il ruolo dell'intestino nell'omeostasi glucidica e per trarne un dato quantitativo, nel seguente studio abbiamo confrontato la funzione delle cellule beta valutata durante un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) e un'infusione isoglicemica endovenosa di glucosio (iso-IVGC). Lo studio seguente fornisce, pertanto, uno strumento valido per la caratterizzazione dell'asse incretinico. Il nostro studio ha importanti ripercussioni sul piano sia clinico che sul piano sperimentale. Oltre alla caratterizzazione accurata dell'asse intestino-pancreas e al suo ruolo nella fisiopatologia del T2DM, uno dei più interessanti contributi potrebbe fornirlo nell'ambito della comprensione della remissione della malattia diabetica dopo la chirurgia metabolica. Infatti, meccanismi responsabili della notevole remissione del diabete di tipo 2 dopo bypass gastrico tipo Roux-en-Y (RYGBP) sono ancora in parte sconosciuti. Grazie a questo studio sarà possibile caratterizzare meglio il ruolo dell'asse incretinico nella remissione clinica e biochimica del T2DM.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Borg CM, Le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after roux- en-y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2006; 93: 210-5.

Buchan AM, Pederson RA, Koop I, Gourlay RH, Cleator IG. Morphological and functional alterations to a sub-group of regulatory peptides in human pancreas and intestine after jejunio-ileal bypass. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 109-13.

Drake AJ, 3rd O'Brien K, Tanenberg RJ, Dohm GL, Pories WJ. GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after roux-en-y gastric bypass (RYGB)? *Obes Surg* 2012; 22: 1077-83.

Evans S, Pamuklar Z, Rosko J, et al. Gastric bypass surgery restores meal stimulation of the anorexigenic gut hormones glucagon-like peptide-1 and peptide yy independently of caloric restriction. *Surg Endosc* 2012; 26: 1086-94.

- Falken Y, Hellstrom PM, Holst JJ, Naslund E. Changes in glucose homeostasis after roux-en-y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2227-35.
- Hansen EN, Tamboli RA, Isbell JM, et al. Role of the foregut in the early improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity following roux-en-y gastric bypass surgery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 300: G795-G802.
- Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2012; 22: 1084-96.
- Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, Delgado S, Lacy A, Vidal J. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after roux-en-y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 2013; 257: 894-9.
- Jorgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, et al. Acute and long-term effects of roux-en-y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: e122-e131.
- Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care* 2013; 36: 2175-82.
- Korner J, Inabnet W, Febres G, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and roux-en-y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 786-95.
- Laferrere B, Teixeira J, Mcginty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2479-85.
- Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after roux-en-y gastric bypass. *Ann Surg* 2007; 246: 780-5.
- Morinigo R, Lacy AM, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg* 2006; 16: 1594-601.
- Mumphrey MB, Patterson LM, Zheng H, Berthoud HR. Roux-En-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK, GLP-1, 5-ht-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 70-9.
- Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic roux-en-y gastric by-pass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012; 22: 740-8.
- Ramon JM, Salvans S, Crous X, et al. Effect Of Roux-En-Y Gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1116-22.
- Romero F, Nicolau J, Flores L, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc* 2012; 26: 2231-9.
- Scott WR, Batterham RL. Roux-En-Y Gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R15-R27.
- Valderas JP, Irribarra V, Rubio L, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on glucagon-like peptide 1 levels and glucose homeostasis in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2011; 21: 902-9.
- Yip S, Signal M, Smith G, et al. Lower glycemic fluctuations early after bariatric surgery partially explained by caloric restriction. *Obes Surg* 2014; 24: 62-70.
- Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg* 2014; 24: 241-52.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 15 giugno 2020

Dott. Biagio Maria Sancetta, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di

Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Paolo Pozzilli, Direttore Endocrinologia e Diabetologia, Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Dario Tuccinardi, Endocrinologia e Diabetologia e Centro Check-up, Università Campus-Biomedico di Roma

Per la corrispondenza:  
[biagiosancetta@outlook.it](mailto:biagiosancetta@outlook.it)