



30° CONGRESSO NAZIONALE

SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI

Roma, 20-22 Novembre 2016

**Glucagon-like peptide 1 effects on platelets in type
2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia:
putative role of a lipid-lowering therapy**

Cristina Barale

**SCDU Medicina Interna a Indirizzo Metabolico
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche**

**Università degli Studi di Torino - AOU Ospedale San Luigi Gonzaga
Orbassano - Torino**



INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

PAZIENTI DMT2

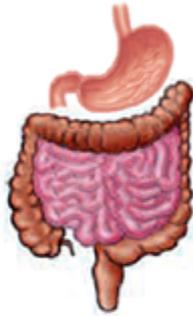
SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI

Food ingestion



Release of gut
incretin hormones

Active
GLP-1 and GIP

Inactive
GLP-1 and GIP

Incretin effect

Glucose dependent

↑ Insulin secretion
from β -cells
(GLP-1 and GIP)

β -cells
 α -cells

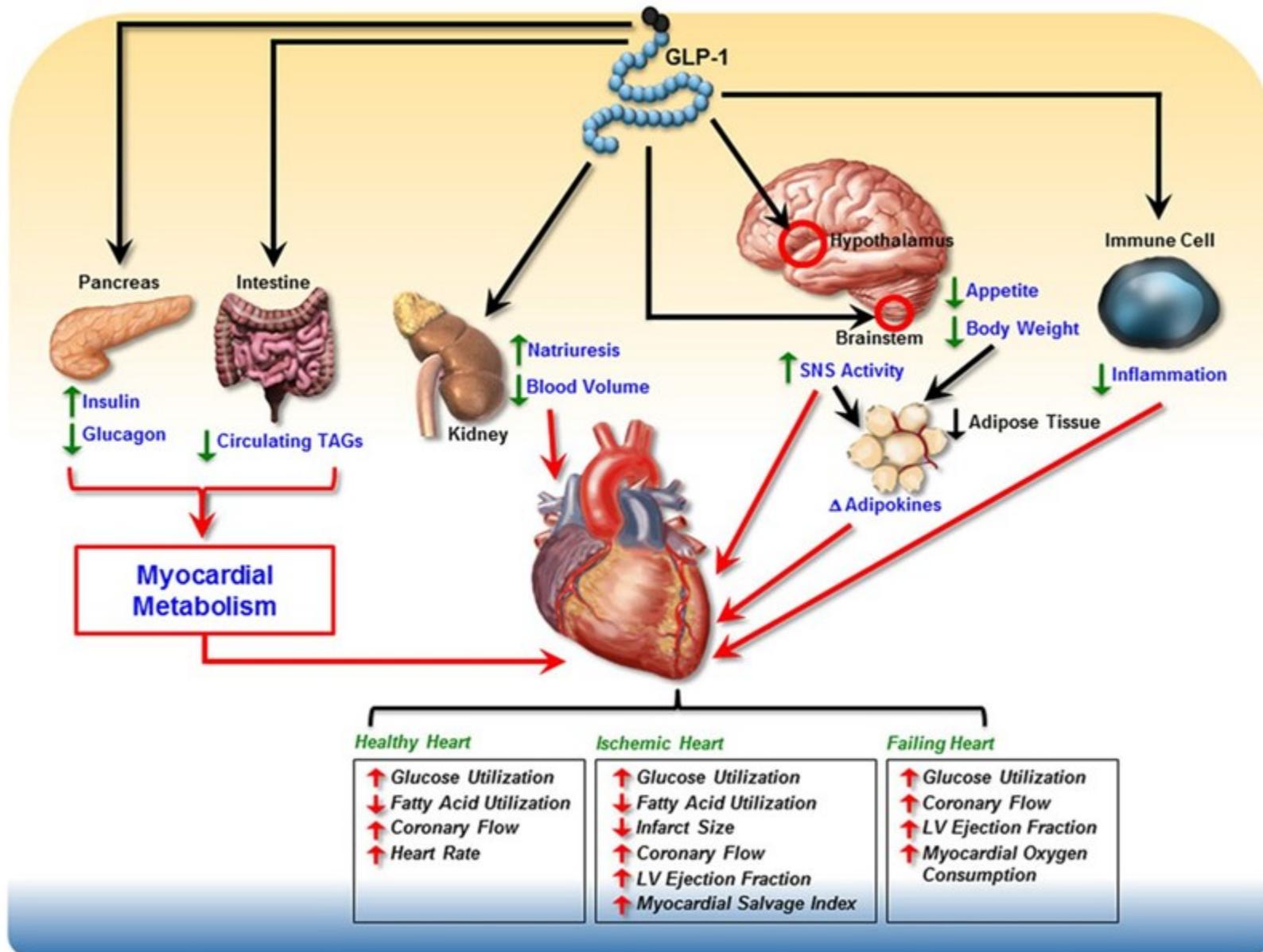
Glucose dependent

↓ Glucagon secretion
from α -cells
(GLP-1)

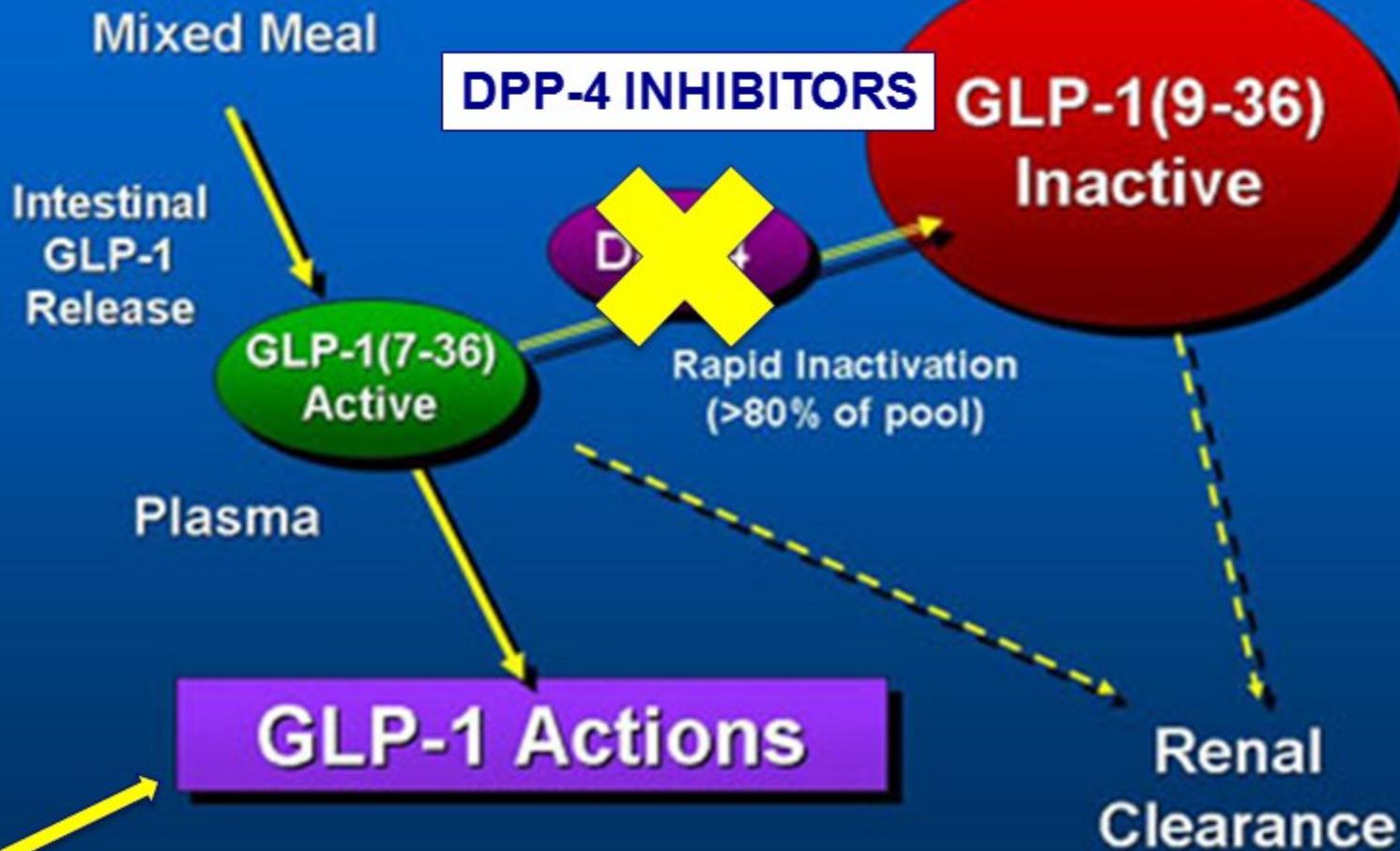
↑ Glucose uptake
by muscle

↓ Plasma glucose

↓ Hepatic glucose
production
by liver

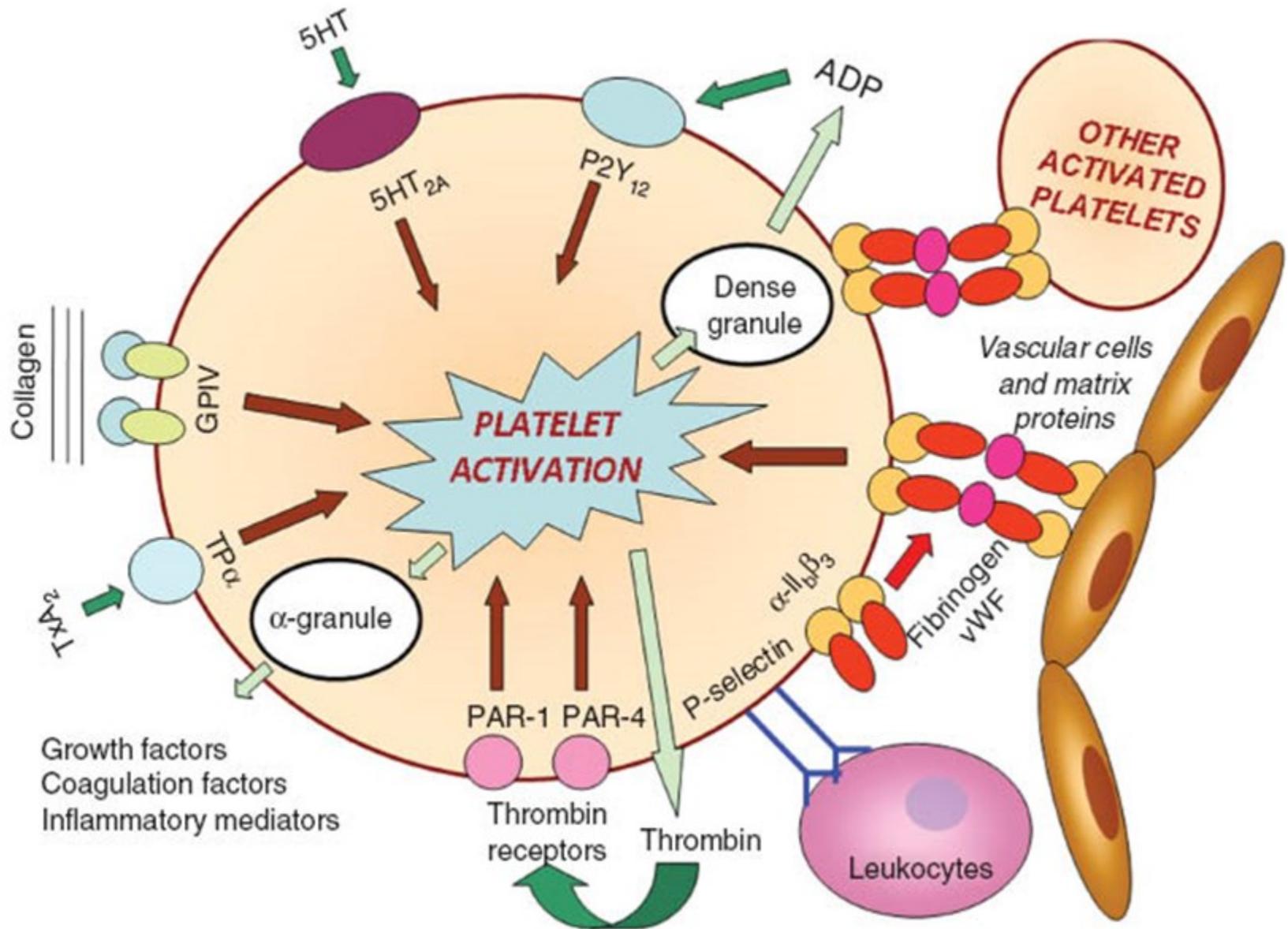


GLP-1 Secretion and Metabolism



GLP-1 AGONISTS, i.e.

Liraglutide





INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

PAZIENTI DMT2

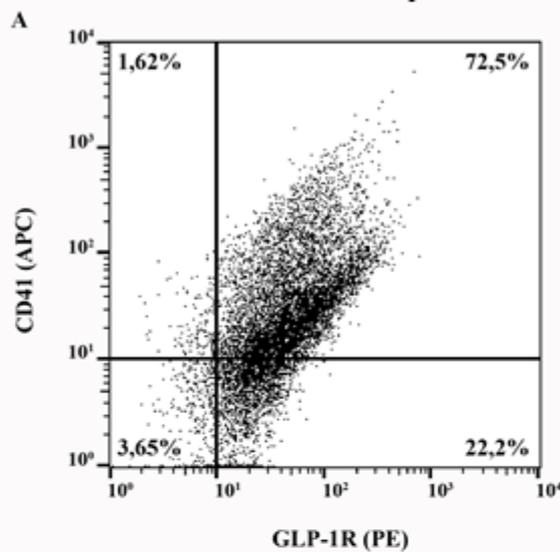
SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

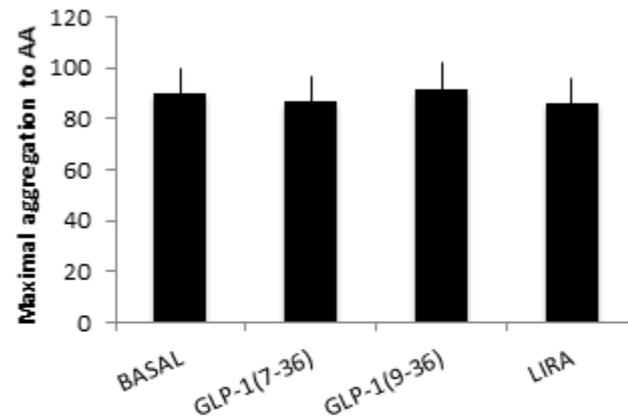
PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI

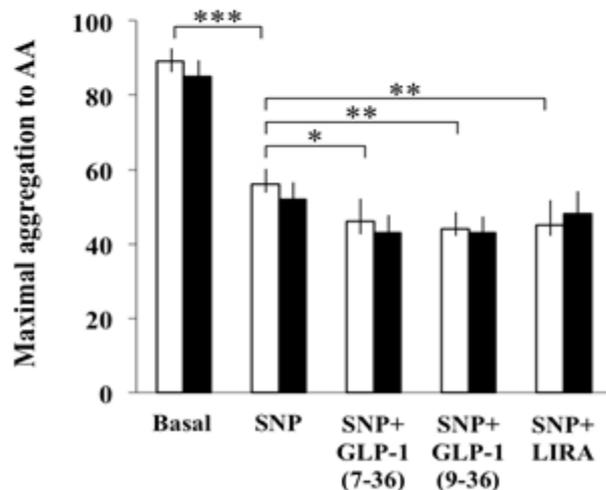
✓ Il GLP-1R è espresso



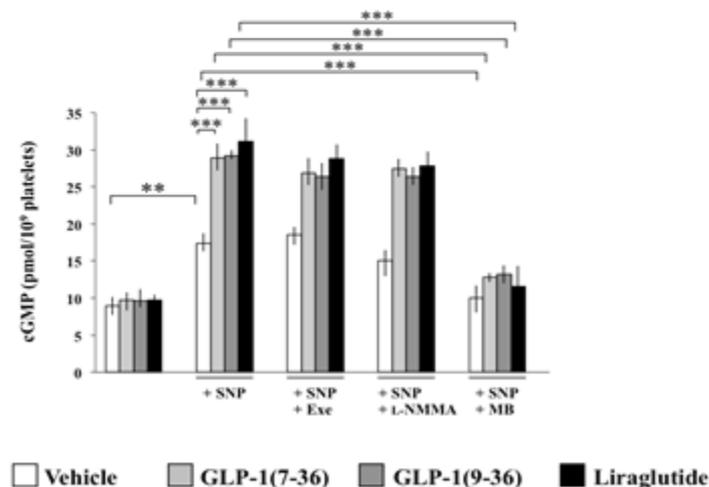
✓ Il GLP-1 non ha effetti di per se sull'aggregazione piastrinica



✓ Il GLP-1 aumenta la capacità di NO di inibire l'aggregazione piastrinica

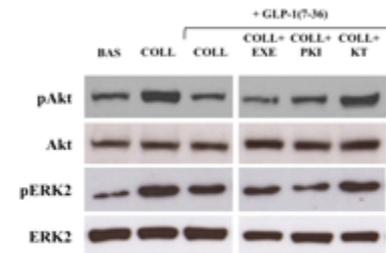
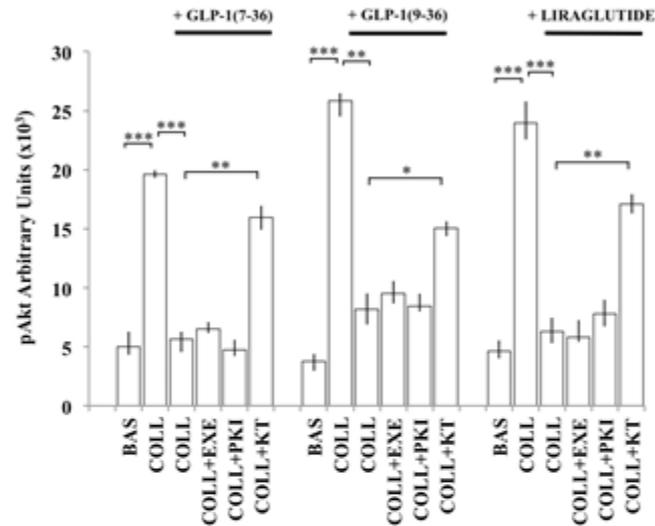
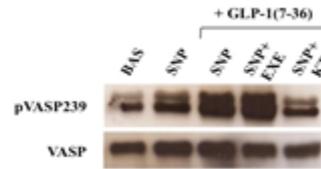
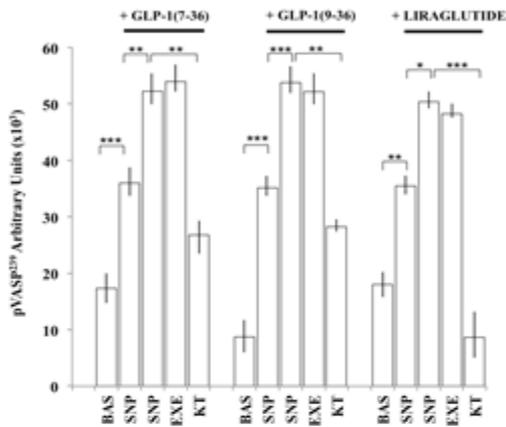


✓ Il GLP-1 aumenta la capacità di NO di stimolare la produzione di cGMP

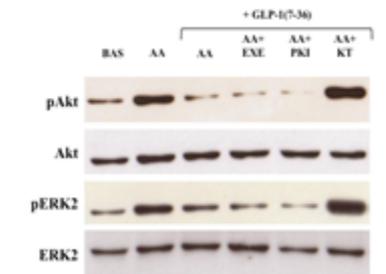
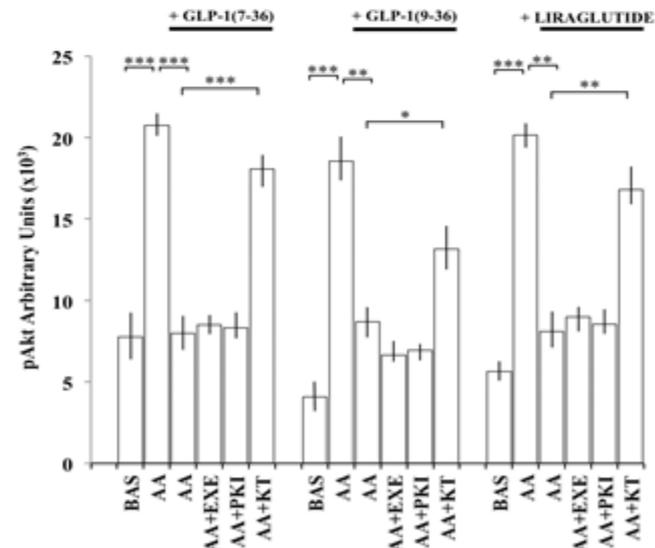
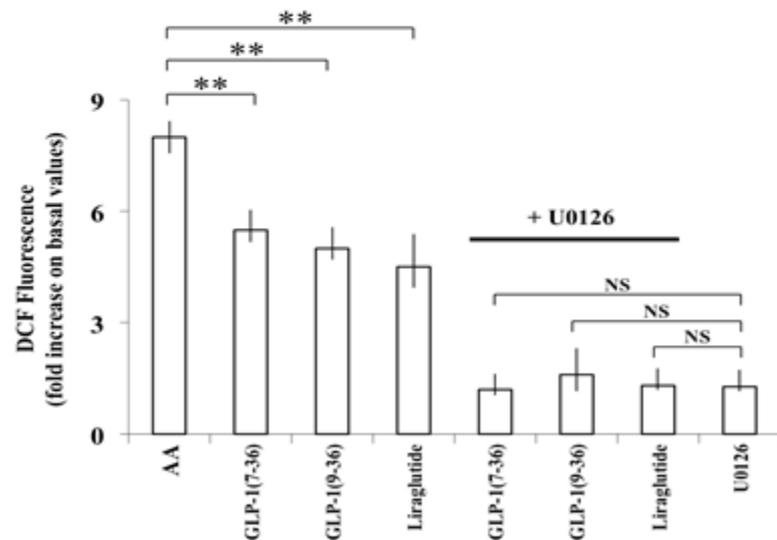


✓ **Il GLP-1 aumenta la capacità di NO di incrementare l'attività di PKG**

✓ **Il GLP-1 riduce l'attivazione delle vie pro-aggreganti di Akt ed ERK-2**



✓ **Il GLP-1 riduce la produzione di ROS**





INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

PAZIENTI DMT2

SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

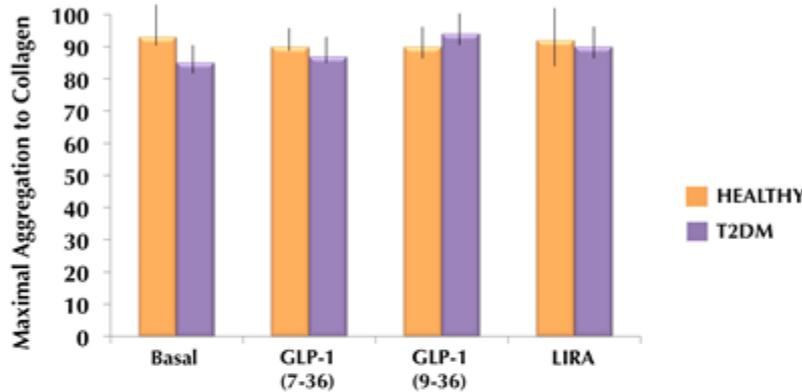
PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI

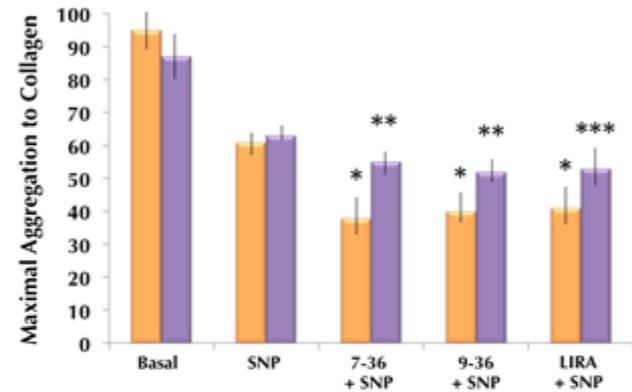
CHARACTERISTICS	HEALTHY SUBJECTS	T2DM SUBJECTS	SIGNIFICANCE
n	12	20	
Men/Female (n/n)	6/6	9/11	
Age (years)	48.2±3.4	56.1±1.9	ns
BMI (Kg/m ²)	24.0±0.7	32.6±1.1	0.0001
Fasting Glucose (mg/dl)	81.1±2.4	165.5±12.8	0.0001
HbA _{1c} (%)	5.63±0.09	8.0±0.2	0.0001
Total Cholesterol (mg/dl)	160.0±6.0	175±9.4	ns
HDL-Cholesterol (mg/dl)	47.0±3.5	43±3.5	ns
Triglycerides (mg/dl)	116.0±8.9	172.2±21.4	0.03
LDL (mg/dl)	89.8±6.4	99.0±6.7	ns
Non-HDL Cholesterol (mg/dl)	103.17±9.6	131.5±7.4	0.0001
Uric Acid (mg/dl)	4.8±0.24	5.49±0.38	ns
AST (U/l)	22.4±1.6	23±3.8	ns
ALT (U/l)	28.08±1.8	34±8.4	ns
GGT (U/l)	30.08±3.7	34.27±5.8	ns
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	123±3.1	133±2.2	0.013
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	81.7±2.0	78.2±1.45	ns
Platelets (10 ³ /μl)	231±18	241±26	ns

Values are expressed as mean±SEM.

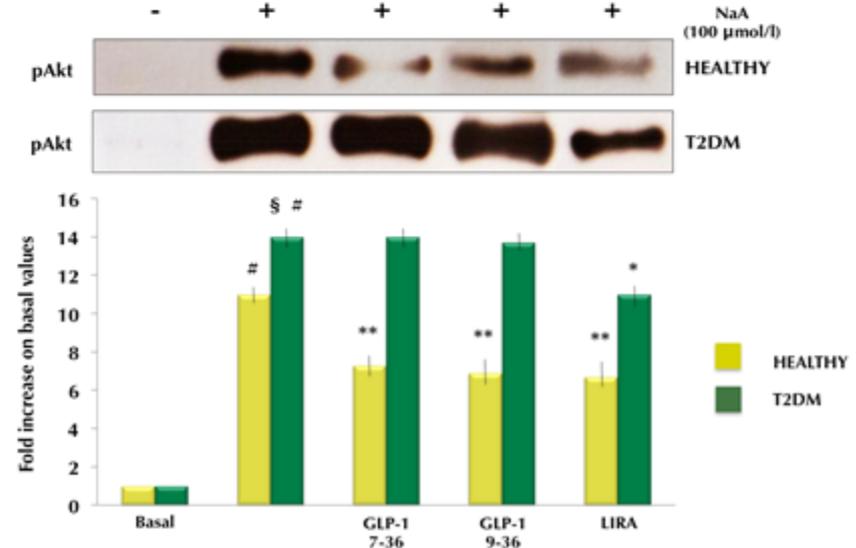
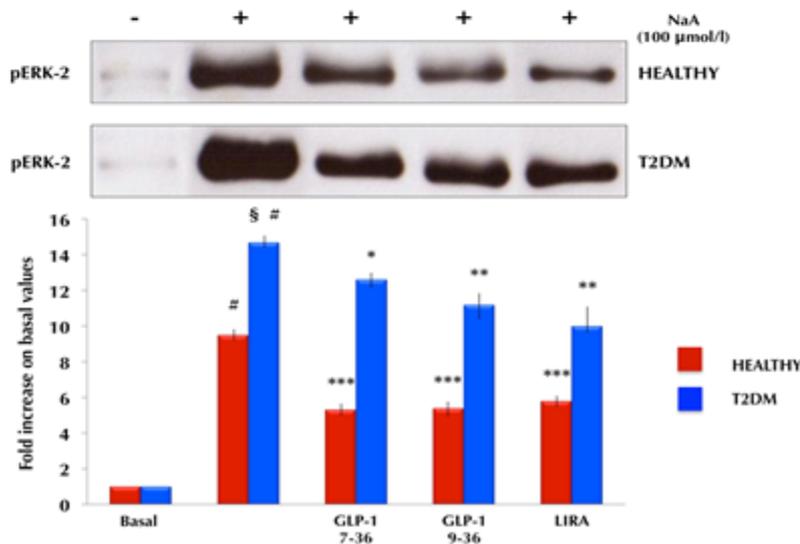
✓ Il GLP-1 non ha effetti di per se sull'aggregazione piastrinica



✓ Il GLP-1 aumenta la capacità di NO di inibire l'aggregazione piastrinica, ma l'effetto è ridotto nelle piastrine dei pazienti diabetici

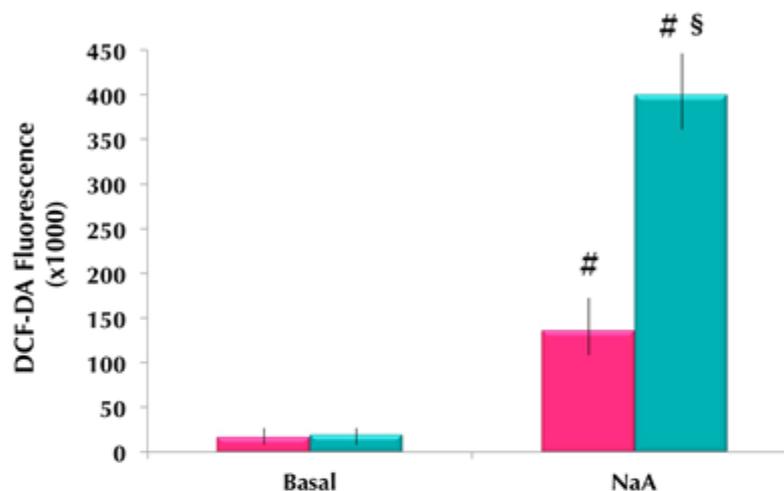


✓ Il GLP-1 riduce l'attivazione delle vie pro-aggreganti di Akt ed ERK-2, ma l'effetto è ridotto nelle piastrine di pazienti diabetici

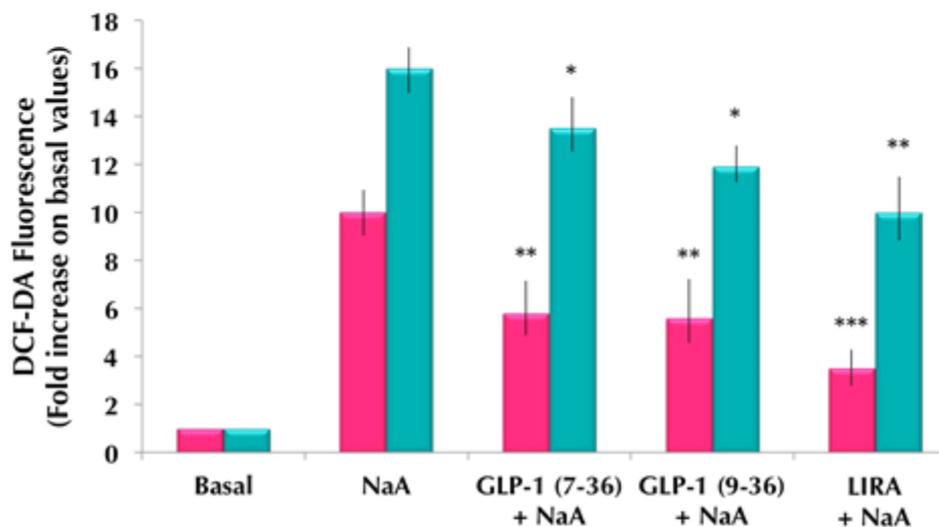




- ✓ In piastrine di pazienti diabetici la produzione di ROS è maggiore rispetto a quella nei soggetti sani



- ✓ Il GLP-1 riduce la produzione di ROS, ma l'effetto è ridotto nelle piastrine di pazienti diabetici





INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

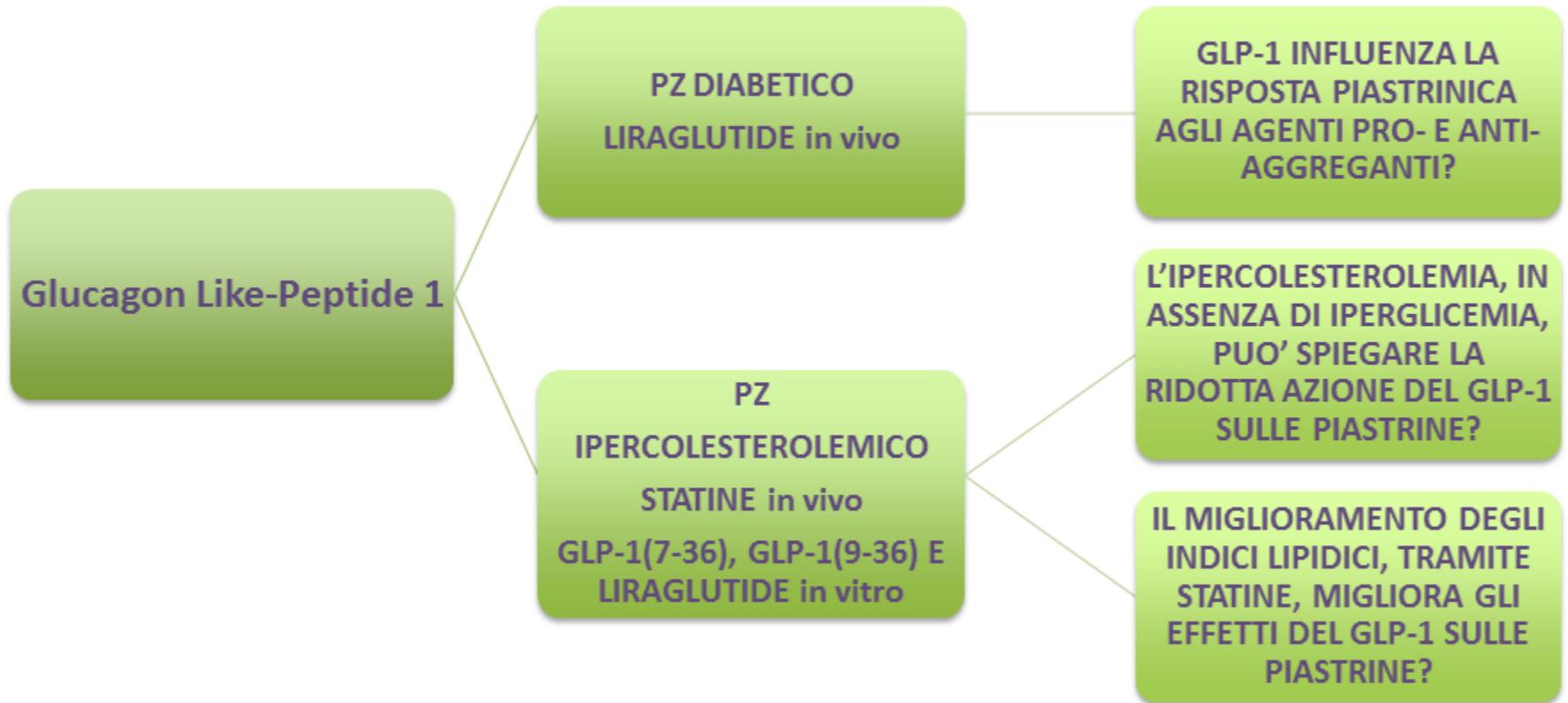
PAZIENTI DMT2

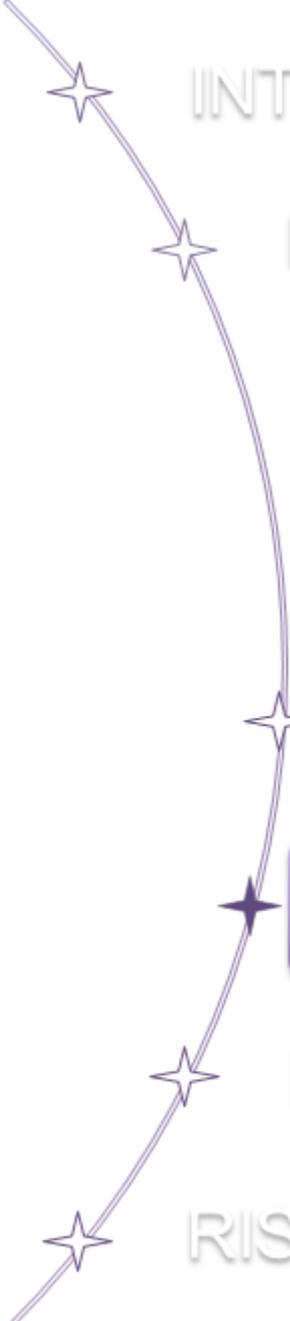
SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI





INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

PAZIENTI DM12

SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI

100 SOGGETTI

PZ DIABETICI DI TIPO 2
(N=50)PZ IPERCOLESTEROLEMICI
(N=50)

HbA1c <8.5%
No Insulina,
agonisti del GLP-1
o inibitori del DPP-4
No eventi
cardiovascolari

Creatinina sierica
<135 μ M per gli
uomini e <110 μ M per
le donne
In terapia con
Metformina

No familiarità
per DMT2
No ipertensione
No alterazioni
glicidiche
No eventi
cardiovascolari

No terapie
farmacologiche
No disturbi vascolari,
emostatici, endocrini,
renali o epatici
Candidati per il
trattamento con
statine

Studio della funzionalità
piastrinica al baselineStudio della funzionalità
piastrinica al baselineLIRAGLUTIDE
1.8 MG/DIESIMVASTATINA
40 MG/DIE

Studio della funzionalità
piastrinica:
- Dopo 2 settimane e 3
mesi di trattamento

Studio degli effetti in vitro di GLP-1(7-36), GLP-1(9-36) e Liraglutide sulla funzionalità piastrinica:
- Dopo 2 settimane e 3 mesi di trattamento

INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

PAZIENTI DMT2

SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI



NELLE PIASTRINE VERRANNO VALUTATI I SEGUENTI PARAMETRI:

- ✧ ESPRESSIONE DI GLP-1R
- ✧ AGGREGAZIONI IN RISPOSTA AD AGONISTI E INIBITORI IN TURBIDOMETRIA
- ✧ TEST DI ADESIONE E AGGREGAZIONE IN CONDIZIONI DI ELEVATO SHEAR STRESS
- ✧ REAZIONE DI RILASCIO
- ✧ FORMAZIONE DI MICROAGGREGATI ED ESPRESSIONE DI MARKERS DI ATTIVAZIONE
- ✧ ATTIVAZIONE DELLE VIE ANTIAGGREGANTI: NO/cGMP/PKG/VASP e cAMP/PKA/VASP
- ✧ ATTIVAZIONE DELLE VIE PRO-AGGREGANTI PI-3K E MAPK
- ✧ STRESS OSSIDATIVO



INTRODUZIONE

RISULTATI PRELIMINARI

SOGGETTI SANI

PAZIENTI DMT2

SCOPO DEL PROGETTO

SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

PROTOCOLLI SPERIMENTALI

RISULTATI ATTESI



Effetti del GLP-1 sulla
funzionalità piastrinica
nell'ipercolesterolemia

Effetti del GLP-1 sulla
funzionalità piastrinica
nel DMT2

Effetti del
miglioramento degli
indici lipidici sulla
risposta piastrinica al
GLP-1

- Nuove evidenze sulle azioni cardiovascolari del GLP-1 nel DMT2
- Effetti della dislipidemia sull'azione del GLP-1
- La terapia con statine come mezzo per migliorare gli effetti del GLP-1

RINGRAZIAMENTI

DOTT.SSA ISABELLA RUSSO

LABORATORIO PER LO STUDIO DELLA FUNZIONALITA' PIASTRINICA

"GIOVANNI ANFOSSI"

MEDICINA INTERNA A INDIRIZZO METABOLICO

AOU SAN LUIGI GONZAGA – ORBASSANO (TO)

