

## La Ricerca in Italia

### Lack of the architectural factor HMGA1 causes insulin resistance and diabetes in humans and mice

Foti D, Chiefari E, Fedele M, Iuliano R, Brunetti L, Paonessa F, Manfioletti G, Barbetti F, Brunetti A, Croce CM, Fusco A, Brunetti A

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica "G. Salvatore", Università di Catanzaro "Magna Græcia", Catanzaro

Nature Medicine 2005;11:765-73

#### A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2.

#### Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'associazione di forme più o meno comuni di diabete mellito di tipo 2 con anomalie della trascrizione genica del recettore dell'insulina era stata ipotizzata sulla base di nostre osservazioni precedenti (Brunetti L, J Clin Invest 1996; Brunetti L, FASEB J 2001; Brunetti L, Mol Cell Biol 2003).

#### Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo identificato un nuovo difetto genetico che provoca la ridotta sintesi della proteina nucleare HMGA1, un fattore architetturale di trascrizione importante nell'attivazione trascrizionale del gene che codifica per il recettore dell'insulina. Nelle cellule e nei tessuti di quattro soggetti diabetici esaminati, l'espressione della proteina HMGA1 era bassa e tale riduzione correleva con la riduzione dei livelli di recettore insulinico. Il ripristino dei livelli intracellulari della proteina HMGA1 era in grado di ripristinare l'espressione del recettore insulinico sulla membrana citoplasmatica ed era seguito dalla normalizzazione del legame insulina-recettore. Nel topo knockout per HMGA1, l'espressione del recettore dell'insulina era bassa nel muscolo, nel grasso e nel fegato, la trasduzione del segnale insulinico era ridotta e la secrezione pancreatica dell'insulina parzialmente inibita, determinando un fenotipo simile a quello del diabete mellito di tipo 2 nell'uomo.

#### In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

I nostri studi hanno contribuito a comprendere i meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica del recettore dell'insulina. Questo ha consentito di individuare nuove forme di malattia diabetica associate ad anomalie dei fattori nucleari di trascrizione coinvolti nella regolazione genica del recettore insulinico.

#### Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studi sono in corso nel nostro laboratorio per stabilire in che misura il difetto genetico scoperto è espresso nella popolazione diabetica generale.

#### Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Una ricaduta della scoperta è ipotizzabile dal punto di vista diagnostico-preventivo e terapeutico.

### Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. role of elevated blood pressure

Irace C, Cortese C\*, Fiaschi D, Carallo C, Sesti G, Farinaro E\*\*, Gnasso A

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Græcia, Catanzaro;

\*Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma;

\*\*Dipartimento di Scienze Mediche e Preventive, Università Federico II, Napoli

Hypertension 2005;45:597-601

#### A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È noto che la sindrome metabolica (SM), definita come presenza di almeno tre dei cinque fattori di rischio: iperglicemia, ipertrigliceridemia, ridotti livelli di colesterolo HDL, obesità centrale ed elevati valori pressori, si associa a elevato rischio di complicanze cardiovascolari. La presente ricerca ha indagato il grado di aterosclerosi carotidea in soggetti con SM ed elevati valori pressori rispetto a quello di soggetti con SM ma senza elevati valori pressori.

#### Sintesi dei risultati ottenuti

Sono stati analizzati circa 1900 soggetti di entrambi i sessi. La prevalenza di SM era simile a quella riportata in altri studi (25-30%). La prevalenza di aterosclerosi carotidea aumentava con l'aumentare del numero di componenti della SM. A parità di numero di componenti della sindrome, la prevalenza di aterosclerosi carotidea era significativamente maggiore nei soggetti con SM ed elevati valori pressori rispetto a quelli con SM ma con normali valori pressori. Nessun altro componente della sindrome determinava una tale differenza.

#### In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Questi risultati dimostrano che tra i 16 possibili fenotipi di SM, quelli in cui vi è un aumento dei valori pressori si associano a una maggiore prevalenza di aterosclerosi.

**Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?**

In futuro può essere utile indagare sui possibili meccanismi patogenetici che sono alla base della SM con e senza elevati valori pressori.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La diagnosi di SM per se potrebbe non essere sufficiente a definire il rischio cardiovascolare. La presenza di elevati valori pressori consente di identificare, nell'ambito dei soggetti con SM, quelli a più elevato rischio di aterosclerosi.