

## La Ricerca in Italia

### **Impatto del diabete mellito sulla spesa farmaceutica: lo studio di popolazione di Torino**

Bruno G, Karaghiosoff L, Merletti F, Costa G, De Maria M, Panero F, Segre O, Cavallo-Perin P, Gnani R

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

Diabetologia 2008;51:795-801

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

Valutare l'impatto del diabete mellito sulla spesa farmaceutica sostenuta dal SSN, il confronto della spesa per farmaci in due ampie coorti di diabetici e non diabetici e, infine, l'analisi per categoria farmacologica ATC.

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

Diversi studi americani, canadesi ed europei avevano evidenziato sommariamente e in maniera non analitica i costi elevati e crescenti connessi alla cura del diabete.

### **Sintesi dei risultati ottenuti**

L'eccesso di spesa per farmaci nei diabetici è 2,8 volte maggiore rispetto ai non diabetici di pari età e sesso e, in particolare, è più marcata nei giovani, nei diabetici di tipo 1 e negli insulino-trattati. Solo il 18,5% della spesa farmaceutica è imputabile a farmaci ipoglicemizzanti o all'insulina. Il diabete è associato a un incremento di spesa per la maggior parte delle categorie farmacologiche.

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

La spesa farmaceutica per i diabetici è elevata e determinata perlopiù da farmaci non connessi al controllo glicemico: ciò suggerisce che un ampio insieme di complicanze e comorbidità affligga i diabetici in generale e alcuni sottogruppi in particolare.

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

L'analisi dei costi imputabili a ricoveri ospedalieri, a visite specialistiche e prestazioni mediche di altro tipo nei diabetici rispetto ai non diabetici.

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

La spesa per farmaci è destinata ad aumentare con la progressiva adesione alle linee guida internazionali. Lo studio fornisce agli amministratori della Sanità un'analisi dei costi indispensabile per la pianificazione assistenziale.

### **Transplant estimated function. Un semplice indice per stimare la secrezione beta-cellulare dopo trapianto di isola**

Caumo A<sup>1</sup>, Maffi P<sup>2</sup>, Nano R<sup>3</sup>, Bertuzzi F<sup>4</sup>, Luzi L<sup>1,5</sup>, Secchi A<sup>2</sup>, Bonifacio E<sup>6</sup>, Piemonti L<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unità di Nutrizione e Metabolismo; <sup>2</sup>Medicina Interna; <sup>3</sup>Unità dei Trapianti; <sup>4</sup>Unità di Biologia della Beta-Cellula, Diabetes Research Institute (DRI), Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>5</sup>Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo; <sup>6</sup>Faculty of Exercise Sciences, Centro "Physical Exercise for Health and Wellness", Università degli Studi di Milano, Milano

Diabetes Care 2008;31:301-5

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

La ricerca ha introdotto un nuovo indice – denominato TEF (*transplant estimated function*) – per stimare la secrezione insulinica dell'isola umana trapiantata. TEF descrive il paziente diabetico con un semplice modello il cui ingresso è la quantità di insulina somministrata giornalmente e la cui uscita è il controllo glicemico (quantificato mediante l'emoglobina glicosilata). TEF non richiede l'esecuzione di un test che stimoli la secrezione beta-cellulare.

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

Precedentemente a questo lavoro la valutazione della funzione beta-cellulare nel trapianto di isole risultava difficoltosa poiché nessun singolo parametro utilizzato provvedeva a una valutazione esaustiva.

### **Sintesi dei risultati ottenuti**

Nei pazienti trapiantati di isole pancreatiche, TEF correla in modo significativo con: 1) la secrezione insulinica misurata come area sotto la curva del C peptide misurata nelle 24 h; 2) la risposta insulinica dopo stimolo acuto con arginina o glucosio.

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

TEF permette di stimare la secrezione insulinica nei pazienti trapiantati di isole in modo più semplice rispetto a qualsiasi altro indice precedentemente sviluppato. TEF può essere normalizzato per il numero di isole trapiantate, permettendo quindi di valutare l'efficienza del trapianto e di confrontare l'esperienza di centri diversi.

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

Estendere lo stesso tipo di modello per valutare la funzione residua beta-cellulare nel paziente diabetico sia di tipo 1 sia di tipo 2.

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

Il modello permetterà di stimare il deficit beta-cellulare nella normale pratica clinica nel paziente diabetico di tipo 1 e con le adeguate correzioni probabilmente anche nel paziente diabetico di tipo 2.

### Il blocco del recettore tipo 1 dei cannabinoidi promuove la mitocondriogenesi negli adipociti bianchi attraverso l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi di tipo endoteliale

Tedesco L<sup>1,2</sup>, Valerio A<sup>1,3</sup>, Cervino C<sup>4</sup>, Cardile A<sup>1</sup>, Pagano C<sup>5</sup>, Vettor R<sup>5</sup>, Pasquali R<sup>4</sup>, Carruba MO<sup>1,2</sup>, Marsicano G<sup>6</sup>, Lutz B<sup>7</sup>, Pagotto U<sup>4</sup>, Nisoli E<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano, Milano;

<sup>2</sup>Istituto Auxologico Italiano, Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università degli Studi di Brescia;

<sup>4</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Centro per la Ricerca Biomedica Applicata, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna "Alma Mater";

<sup>5</sup>Laboratorio Endocrino-Metabolico, Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova;

<sup>6</sup>U862 Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale, Group AVENIR, Institute François Magendie, University Bordeaux 2, Bordeaux, Francia; <sup>7</sup>Department of Physiological Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germania

Diabetes 2008;57:2028-36

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

Per la sua intrinseca complessità la fisiopatologia dell'obesità e delle malattie correlate non è ancora chiarita. Recentemente si è ipotizzato che un deficit del metabolismo ossidativo mitocondriale possa essere un fattore importante coinvolto in queste patologie. Si è, dunque, voluto studiare un potenziale effetto mitocondriogenetico del rimonabant, un farmaco anti-obesità di recente introduzione.

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

Il rimonabant è un farmaco in grado di antagonizzare i recettori CB1 degli endocannabinoidi e, quindi, di ridurre l'assunzione di cibo. Infatti, gli endocannabinoidi sono neurotrasmettitori in grado di stimolare, attraverso il recettore CB1 espresso a livello cerebrale, il consumo di cibo. Numerosi studi, condotti negli animali da esperimento e nell'uomo, avevano dimostrato che l'effetto sul consumo di cibo del rimonabant è transitorio (1-2 settimane), diversamente dall'effetto sul peso che si mantiene per un certo periodo anche dopo la somministrazione cronica del farmaco.

### Sintesi dei risultati ottenuti

Con esperimenti *in vitro* e *in vivo* il nostro lavoro dimostra che il blocco dei recettori CB1 è in grado di aumentare la mitocondriogenesi, cioè la massa e la funzionalità dei mitocondri, negli adipociti bianchi. In particolare, topi *knockout* per il recettore CB1 sottoposti a dieta ricca in grassi dimostrano un recupero del deficit mitocondriogenetico indotto dalla loro obesità nel tessuto adiposo bianco. Allo stesso modo, il trattamento con rimonabant di topi sottoposti a dieta grassa ricostituisce i normali livelli di mitocondriogenesi del tessuto adiposo. Adipociti bianchi in coltura mostrano un aumento di mitocondriogenesi in seguito a esposizione al rimonabant e tale effetto è ridotto dal silenziamento dell'eNOS.

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

I risultati di questo studio rafforzano l'ipotesi che un deficit mitocondriale possa contribuire in maniera rilevante all'insorgenza e/o al mantenimento dell'obesità e delle malattie correlate. Inoltre, essi suggeriscono un nuovo meccanismo d'azione del rimonabant come farmaco anti-obesità.

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

Le prospettive immediate di questa ricerca sono l'identificazione di fenomeni paragonabili a quelli dimostrati negli adipociti bianchi anche in altre cellule dell'organismo che esprimono i recettori CB1 e lo studio della rilevanza funzionale di tali fenomeni in tessuti come il muscolo scheletrico.

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

Il rafforzamento dell'ipotesi che un deficit mitocondriale possa rappresentare un processo fisiopatologico importante nell'obesità e nel diabete potrebbe stimolare nuovi approcci con farmaci o con sostanze naturali in grado di indurre mitocondriogenesi.

### La cromogranina B delle cellule beta è parzialmente segregata in distinti granuli e può essere rilasciata separatamente dall'insulina in risposta alla stimolazione

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

Le cellule beta pancreatiche secernono, oltre all'insulina, anche altre proteine come la cromogranina B. Lavorando in colture primarie umane e murine e in insulinomi ci siamo domandati se insulina e cromogranina B siano frammiste nei granuli oppure separate e, quindi, se possano essere secrete indipendentemente.

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

La separazione di ormoni e altre proteine secretive in granuli diversi era nota in altre cellule endocrine, ma non nelle cellule beta. La separazione tra insulina e cromo-

Giordano T<sup>1</sup>, Brigatti C<sup>1</sup>, Podini P<sup>1</sup>, Bonifacio E<sup>1,3</sup>, Meldolesi J<sup>2</sup>, Malosio ML<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Scientifico San Raffaele, Diabetes Research Institute, Unità di Immunologia del Diabete, Milano;

<sup>2</sup>Istituto Scientifico San Raffaele & Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; Istituto Nazionale di Neuroscienze, IIT Network, Unità di Neuroscienze Molecolari, Milano;

<sup>3</sup>Indirizzo attuale: DFG Centro di Terapie Rigenerative, Dresda, Germania

Diabetologia 2008;51:997-1007

granina B appariva potenzialmente interessante perché alla seconda era stato attribuito un ruolo inibitorio sul rilascio insulinico.

#### Sintesi dei risultati ottenuti

L'insulina e la cromogranina B sono sintetizzate e trasportate insieme fino al complesso di Golgi/trans-Golgi. Qui si separano in parte, accumulandosi in granuli che possono essere secreti in modo indipendente a seconda degli stimoli che si utilizzano.

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

Il nostro lavoro ha dimostrato per la prima volta l'esistenza nelle cellule beta di un doppio sistema di regolazione della secrezione, attraverso il quale è possibile secernere insulina, ma non cromogranina e viceversa, oppure le due proteine insieme.

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

Capire le caratteristiche molecolari dei diversi sottotipi di granuli di secrezione all'interno della stessa cellula aiuterebbe a comprendere la complessità della fisiologia del rilascio insulinico e dei polipeptidi prodotti dalle cellule beta.

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

No. L'esistenza della doppia regolazione e il ruolo attribuito alla cromogranina B potrebbero modificare però l'uso dei secretagoghi a scopo diagnostico e la terapia dietetica del diabete di tipo 2.

### Aderenza alla dieta mediterranea e stato di salute: una metanalisi

Sofi F<sup>1,2</sup>, Cesari F<sup>1</sup>, Abbate R<sup>1</sup>, Gensini GF<sup>1</sup>, Casini A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi di Firenze; <sup>2</sup>Agenzia della Nutrizione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Br Med J 2008;337:a1344

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

Lo scopo dello studio è stato quello di revisionare in modo sistematico e attraverso la metodica della metanalisi gli studi presenti in letteratura sull'associazione tra dieta mediterranea e stato di salute.

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

Alcuni studi erano stati pubblicati in precedenza sulla possibile associazione tra una più stretta aderenza alla dieta mediterranea e incidenza di malattia, ma questa è la prima metanalisi che ha analizzato globalmente tutti gli studi presenti in letteratura che avevano valutato l'aderenza alla dieta mediterranea attraverso uno specifico punteggio.

#### Sintesi dei risultati ottenuti

Attraverso la metanalisi che ha analizzato 12 studi su un totale di persone di 1,5 milione di soggetti analizzati per una durata di tempo che andava da 3 a 18 anni, è stato possibile evidenziare che un incremento di soli 2 punti nel punteggio di aderenza alla dieta mediterranea è in grado di determinare una riduzione significativa del 9% della mortalità totale, del 9% della mortalità e/o incidenza di malattie cardiovascolari, del 6% della mortalità e/o incidenza di malattie neoplastiche e del 13% dell'incidenza di malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer e la malattia di Parkinson.

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

Questa è la prima metanalisi in letteratura che ha messo in evidenza e analizzato gli studi di associazione tra aderenza alla dieta mediterranea e incidenza di mortalità e/o di malattia. Inizialmente vi erano solo singoli studi a riguardo.

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

Le prospettive più importanti sull'argomento saranno, in primo luogo, quelle di confermare il dato su popolazioni diverse, anche tipicamente Mediterranee come l'Italia (che non ha alcuno studio a riguardo) e in secondo luogo quello di cercare di estrapolare dati concreti che possono essere poi riportati alla popolazione generale come indicazioni nutrizionali.

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

Naturalmente la ricaduta più importante nella pratica clinica quotidiana è quella di rafforzare quello che ci dicono tutte le linee guida internazionali, cioè che è il modello alimentare mediterraneo quello da perseguire e da far perseguire ai nostri pazienti e alla popolazione generale.