

## La Ricerca in Italia

### Valutazione di adiponectina e leptina come biomarcatori di miglioramento metabolico dopo intervento sullo stile di vita in bambini e adolescenti sovrappeso e obesi

Cambuli VM<sup>1,5</sup>, Musiu MC<sup>3</sup>, Incani M<sup>1</sup>, Paderi M<sup>1</sup>, Serpe R<sup>2</sup>, Marras V<sup>3</sup>, Cossu E<sup>1</sup>, Cavallo MG<sup>4</sup>, Mariotti S<sup>1</sup>, Loche S<sup>3</sup>, Baroni MG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia e Metabolismo;

<sup>2</sup>Divisione di Oncologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari; <sup>3</sup>Unità di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, Cagliari;

<sup>4</sup>Dipartimenti di Terapia Clinica Medica; e <sup>5</sup>Scienze Cliniche, Università "Sapienza", Roma

J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3051-7

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

L'eccesso di tessuto adiposo causa insulino-resistenza con meccanismi mediati anche da variazioni della secrezione di adipocitochine. Il nostro studio ha valutato i livelli di adiponectina e leptina in una coorte di bambini e adolescenti sovrappeso e obesi, prima e dopo un intervento sullo stile di vita basato su educazione alimentare e attività fisica. Si è poi valutato se adiponectina e/o leptina potessero essere marcatori adeguati per verificare il miglioramento della insulino-sensibilità.

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

In età evolutiva parametri antropometrici elementari come peso, BMI, glicemia, non sempre identificano i cambiamenti positivi associati con le modifiche dello stile di vita. I livelli di adiponectina sono diminuiti nell'obesità, nel DMT2 e nella SM, e il dimagrimento produce un incremento dei suoi livelli. Anche la leptina ha un ruolo nell'obesità, tuttavia la relazione esistente tra leptina e bilancio energetico non è chiara.

### Sintesi dei risultati ottenuti

I bambini sovrappeso-obesi presentavano livelli di adiponectina basali nettamente inferiori a quelli riscontrati in un gruppo di bambini normopeso di controllo. Dopo un anno di intervento sullo stile di vita l'adiponectina risultava molto aumentata (+ 245%), indipendentemente dalla perdita di peso. I livelli di leptina invece non correlavano con la perdita di peso. L'adiponectina, ma non la leptina, si è dimostrata quindi un biomarcatore efficace di migliorato assetto metabolico, seguendo e in parte anticipando i risultati positivi osservati dopo un anno su diversi parametri in bambini e adolescenti obesi.

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

Anche in assenza di perdita di peso, uno stile di vita attivo determina risultati metabolici positivi. In bambini e adolescenti sovrappeso/obesi l'adiponectina è in grado di evidenziare in modo netto questo miglioramento.

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

Sono necessari studi longitudinali per confermare le nostre osservazioni e definire il potere predittivo dell'adiponectina sugli outcome metabolici e clinici.

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

La possibilità di usare nella pratica clinica i livelli di adiponectina per valutare e monitorare i cambiamenti dello stile di vita, fornendo informazioni più sensibili sullo stato metabolico del soggetto.

### Definizione della disfunzione renale come fattore di rischio cardiovascolare: uso dell'albumina urinaria e del filtrato glomerulare stimato

Cirillo M<sup>1</sup>, Lanti MP<sup>2</sup>, Menotti A<sup>2</sup>, Laurenzi M<sup>3</sup>, Mancini M<sup>4</sup>, Zanchetti A<sup>5</sup>, De Santo NG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nephrology, Seconda Università di Napoli; <sup>2</sup>Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma; <sup>3</sup>Centro di Medicina Preventiva, Gubbio;

<sup>4</sup>Medicina Interna, Università Federico II, Napoli; <sup>5</sup>Centro Fisiologia Clinica e Ipertensione, Istituto Auxologico Italiano,

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

La disfunzione renale – definita come alta escrezione urinaria di albumina (EUA) o basso filtrato glomerulare stimato (eGFR) – è un marcatore del rischio cardiovascolare.

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

Non era chiaro se, per il rischio cardiovascolare, EUA e eGFR dessero informazioni complementari o duplicassero la stessa informazione.

### Sintesi dei risultati ottenuti

Nei partecipanti di mezz'età allo Studio Epidemiologico di Gubbio furono misurati EUA, eGFR, fattori di rischio cardiovascolare e incidenza di malattie cardiovascolari in 10 anni di follow-up. EUA era definita alta se cadeva nel decile più alto ( $\mu\text{g}/\text{min}$ :  $\geq 19$  negli uomini e  $\geq 16$  nelle donne), eGFR era definito basso se cadeva nel decile più basso ( $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ :  $< 64$  negli uomini e  $< 58$  nelle donne). Alta EUA e basso eGFR si aggregavano in individui diversi e si presentavano insieme solo in una piccola percentuale di casi. L'incidenza di nuova malattia cardiovascolare era 1,9 volte maggiore negli individui che avevano solo alta EUA, 1,8 volte

Ospedale Maggiore, Università di Milano

Arch Intern Med 2008;168:617-24

maggiore negli individui che avevano solo ridotto eGFR e 5,9 volte maggiore nei pochi individui che avevano sia elevata EUA sia ridotto eGFR. Il risultati erano simili in uomini e donne, diabetici e non diabetici.

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

EUA e eGFR danno informazioni complementari.

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

Definire i determinanti dei due diversi indicatori di disfunzione renale.

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

Sia EUA sia eGFR sono necessari per definire adeguatamente la disfunzione renale ai fini del rischio cardiovascolare.

#### **L'insulina riduce il danno da ischemia/riperfusion cerebrale nell'ippocampo di ratti diabetici: un ruolo per l'enzima glicogeno sintasi kinasi-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )**

Collino M<sup>1</sup>, Aragno M<sup>2</sup>, Castiglia S<sup>1</sup>, Tomasinelli C<sup>2</sup>, Thiernemann C<sup>3</sup>, Boccuzzi G<sup>4</sup>, Fantozzi R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina ed Oncologia Sperimentale, Università di Torino; <sup>3</sup>William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londra; <sup>4</sup>Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Torino

Diabetes 2009;58:235-42

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

Studio dei meccanismi di protezione nei confronti del danno da ischemia/riperfusion (I/R) cerebrale in presenza di diabete.

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

È noto che il diabete è un importante fattore di rischio per la comparsa di patologie cardio- e cerebrovascolari (inclusi eventi ischemici d'organo). Alcuni studi clinici hanno dimostrato che l'insulina è efficace nel ridurre il danno ischemico cerebrale, ma a oggi non è noto il suo meccanismo d'azione e non vi sono dati di efficacia nell'I/R cerebrale associata a diabete.

#### **Sintesi dei risultati ottenuti**

Il volume di infarto cerebrale misurato in ratti con diabete da streptozotocina (diabete di tipo 1) esposti a I/R è risultato significativamente maggiore di quello misurato in ratti non diabetici di controllo (saggio colorimetrico TTC). L'espressione e l'attività di GSK-3 $\beta$ , enzima coinvolto nella via di segnale attivata dall'insulina, erano entrambe più elevate nel cervello di animali diabetici rispetto ai controlli. La risposta infiammatoria associata a I/R, misurata come infiltrazione leucocitaria (attività dell'enzima mieloperossidasi ed espressione di molecole di adesione) ed espressione di marker proinfiammatori (TNF $\alpha$ , COX-2 e iNOS), è risultata significativamente maggiore negli animali diabetici rispetto ai controlli. Questi parametri sono stati misurati nell'ippocampo perché è una delle aree cerebrali più sensibili al danno da I/R e con la maggiore espressione di GSK-3 $\beta$ . La somministrazione acuta di insulina in animali diabetici all'inizio della ri-perfusione ha determinato una significativa riduzione dose-dipendente del volume di infarto. La somministrazione di TDZD-8, un inibitore selettivo di GSK-3 $\beta$ , ha dato risultati quantitativamente sovrapponibili a quelli ottenuti con insulina. In entrambi i casi, la riduzione del volume di infarto era associata a una riduzione dell'attività di GSK-3 $\beta$  e dei marker della risposta infiammatoria.

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

Nell'insieme i risultati dello studio dimostrano che l'entità del danno da I/R cerebrale è drasticamente aumentata in presenza di iperglicemia e che la somministrazione acuta di insulina o dell'inibitore selettivo di GSK-3 $\beta$  riducono in maniera quantitativamente simile il danno cerebrale, suggerendo quindi un ruolo chiave di GSK-3 $\beta$  nel mediare gli effetti protettivi dell'insulina.

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

Lo studio di ulteriori meccanismi d'azione coinvolti nell'effetto protettivo dell'insulina nell'I/R cerebrale in presenza/assenza di diabete.

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

Lo studio ha permesso di studiare il ruolo del diabete come fattore di rischio per la comparsa e progressione di I/R cerebrale e di approfondire il meccanismo dell'azione protettiva dell'insulina, con lo scopo di migliorare le strategie terapeutiche in una patologia con elevati costi di gestione e alti tassi di mortalità.

### Accumulo intracardiaco di lipidi in pazienti con sovraccarico di pressione cardiaca e sindrome metabolica

Marfella R<sup>1</sup>, Di Filippo C<sup>2</sup>, Portoghese M<sup>3</sup>, Barbieri M<sup>1</sup>, Ferraraccio F<sup>4</sup>, Cervone C<sup>2</sup>, di Ronza C<sup>2</sup>, Rossi F<sup>2</sup>, D'Amico M<sup>2</sup>, Paolisso G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università degli Studi di Napoli; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi di Napoli; <sup>3</sup>Unità di Chirurgia Cardiovascolare, Ospedale di Sassari; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Preventiva, Seconda Università degli Studi di Napoli

J Lipid Res 2009;50:2314-23

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

La ricerca ha messo in correlazione la disfunzione cardiaca e l'accumulo intramiocardico di lipidi in pazienti con sindrome metabolica (SM). In particolare, la ricerca ha valutato la possibilità che alcune proteine e recettori coinvolti nella lipogenesi quali *sterol regulator element-binding protein-1c* (SREBP-1c) e *peroxisomal proliferator activated receptors* (PPAR $\gamma$ ) fossero responsabili dell'accumulo di lipidi nel tessuto miocardico e del conseguente danno funzionale in pazienti con SM. Nella SM, infatti, una delle proteine maggiormente espresse è la SREBP-1c che facilita la conversione del glucosio ad acidi grassi/trigliceridi e controlla la lipogenesi mediante attivazione di recettori PPAR $\gamma$ .

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

Il contenuto lipidico del miocardio tende ad aumentare in relazione al grado di obesità e contribuisce alla disfunzione cardiaca; tuttavia non completamente noto è l'insieme di geni, proteine e meccanismi che regola il contenuto lipidico intramiocardico.

#### Sintesi dei risultati ottenuti

In biopsie miocardiche di pazienti con sindrome metabolica la colorazione con ematosilina/eosina e *oil red-O* ha evidenziato accumulo lipidico intramiocitario, diversamente da quanto osservato in biopsie cardiache di pazienti senza SM. L'accumulo lipidico intramiocitario era associato a elevati livelli di espressione del fattore di trascrizione SREBP-1c e del recettore PPAR $\gamma$ , unitamente a una ridotta frazione di eiezione cardiaca rispetto ai pazienti sani.

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

I risultati hanno permesso di identificare un pattern trascrizionale SREBP-1c/PPAR $\gamma$  responsabile di accumulo intramiocardico di lipidi e disfunzione cardiaca.

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

Sviluppare antagonisti del recettore PPAR $\gamma$  come nuovi *tools* terapeutici per la prevenzione/riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con SM.

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

Evitare che il trattamento con farmaci attivatori del recettore PPAR $\gamma$  possa causare alterazione della funzionalità cardiaca in pazienti con SM.

### La rapamicina previene e interrompe la tolleranza indotta da anti-CD3 in topi NOD

Valle A<sup>1,2</sup>, Jofra T<sup>1,2</sup>, Stabilini A<sup>1,2</sup>, Atkinson M<sup>3</sup>, Roncarolo MG<sup>2,4</sup>, Battaglia M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Ricerca sul Diabete, San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica, Milano; <sup>3</sup>The Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Florida; <sup>4</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Diabetes 2009;58:875-81

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

A oggi non esiste ancora una cura per i pazienti affetti da diabete di tipo 1 (T1D). L'anticorpo anti-CD3 è uno dei pochi trattamenti che si è dimostrato capace di risolvere la malattia nel topo NOD e di preservare l'attività beta-cellulare nell'uomo (come dimostrato da due studi di fase I/II). Esiste la necessità di migliorare l'efficacia terapeutica di questo trattamento nel paziente T1D all'insorgenza della malattia.

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

Nostri studi precedenti hanno dimostrato che la rapamicina, un farmaco immunomodulante usato in clinica per evitare il rigetto d'organo, è in grado di espandere *in vitro* una popolazione di linfociti T a nota azione regolatoria (cellule Treg) sia *in vitro* sia *in vivo*. Si è quindi testata l'ipotesi che il trattamento combinato anti-CD3 e rapamicina potesse raggiungere un effetto terapeutico migliore del singolo trattamento con anti-CD3.

#### Sintesi dei risultati ottenuti

La rapamicina è stata somministrata a topi NOD diabetici insieme all'anti-CD3 oppure a topi NOD precedentemente curati mediante somministrazione di anti-CD3. La capacità di questa terapia combinata di curare il diabete autotimmune e di mantenere uno stato di tolleranza a lungo termine è stata monitorata e confrontata con la monoterapia con anti-CD3. In maniera totalmente inattesa, abbiamo osservato che la rapamicina blocca la capacità dell'anti-CD3 di risolvere la malattia nel topo NOD senza in alcun modo alterare la frequenza o il fenotipo dei linfociti T. La rapamicina inoltre riconduce a uno stato di iperglicemia quegli animali precedentemente trattati e curati con l'anti-CD3. Lo stato iperglicemico persiste solo fino a quando la rapamicina viene attivamente somministrata.

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

Dopo la pubblicazione dei dati scientifici relativi agli studi di fase I/II nel paziente diabetico si è convenuto sulla necessità di combinare questo trattamento con altri farmaci immunomodulanti per migliorarne l'efficacia. La rapamicina è stato considerato da molti un potenziale candidato vista la sua nota attività immunomodulante *in vivo* e *in vitro*. Il nostro studio, contro ogni attesa, ha dimostrato che nel topo NOD la rapamicina inibisce totalmente l'attività terapeutica dell'anti-CD3 e pone quindi in serio dubbio l'utilizzo di questo trattamento combinato nell'uomo.

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

Nuovi studi sono attualmente in corso per trovare un composto che si possa associare con la terapia basata sull'anti-CD3 per ristabilire la tolleranza immunologica nel paziente affetto da T1D in maniera definitiva.

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

I nostri dati hanno dimostrato che potrebbe essere controproducente somministrare l'anti-CD3 insieme alla rapamicina nel paziente affetto da T1D.

### Il polimorfismo G972R di IRS-1 e il diabete mellito di tipo 2: un paradigma della difficoltà di accertare il contributo di varianti "a bassa frequenza e basso rischio" nel modulare la suscettibilità alla patologia

Morini E<sup>1</sup>, Prudente S<sup>1</sup>, Succurro E<sup>2</sup>, Chandalia M<sup>3</sup>, Zhang Y-Y<sup>4,5</sup>, Mammarella S<sup>6,7</sup>, Pellegrini F<sup>8,9</sup>, Powers C<sup>4</sup>, Proto V<sup>1</sup>, Dallapiccola B<sup>1</sup>, Cama A<sup>6,7</sup>, Sesti G<sup>2</sup>, Abate N<sup>3</sup>, Doria A<sup>4,5</sup>, Trischitta V<sup>1,10,11</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Istituto Mendel, Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro;

<sup>3</sup>Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, "University of Texas Medical Branch", Galveston; <sup>4</sup>Joslin Diabetes Center, Boston;

<sup>5</sup>Dipartimento di Medicina, Harvard Medical School, Boston;

<sup>6</sup>Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze, Università G.

D'Annunzio, Chieti; <sup>7</sup>Centro di Eccellenza sull'Invecchiamento, Fondazione Università G.

D'Annunzio, Chieti; <sup>8</sup>Unità di Biostatistica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; <sup>9</sup>Dipartimento di

Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro;

<sup>10</sup>Dipartimento di Fisiopatologia Medica, "Sapienza" Università di

Roma; <sup>11</sup>Unità di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della

Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Diabetologia 2009;52:1852-7

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

È stata eseguita una metanalisi di tutti gli studi caso-controllo pubblicati e non, per chiarire il ruolo della variante R972 di IRS-1 nel modulare il rischio di diabete mellito di tipo 2 (DT2).

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

IRS-1 è una proteina chiave nella trasmissione del segnale insulinico e il polimorfismo G972R è stato associato, *in vivo* e *in vitro*, a riduzione di sensibilità e secrezione insulinica. Nonostante la forte candidatura biologica, gli studi di associazione con DT2 hanno dato esiti contrastanti e il ruolo di R972 sul rischio di malattia rimane incerto.

### Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio suggerisce che i portatori della variante R972 hanno un maggior rischio di essere diabetici; tuttavia, forse per il modesto effetto genetico e per la bassa frequenza della variante a rischio, non si raggiunge la significatività statistica. L'effetto di R972 diventa invece maggiore e raggiunge una significativa e robusta associazione statistica con il DT2 insorto precocemente, età < 45 anni.

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

I risultati su R972 dimostrano la difficoltà di chiarire il contributo alla suscettibilità del DT2 di varianti poco frequenti e che contribuiscono solo in minima parte al rischio di malattia. Essi dimostrano anche che questa difficoltà si può ridurre prendendo in considerazione l'eterogeneità del DT2 che in questo caso riguarda la diversa età di insorgenza ma che può interessare anche altre variabili come l'etnia, il grado di adiposità ecc.

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

Per migliorare la capacità di individuare l'effetto dei geni sul rischio di malattie multifattoriali, come il DT2, sarebbe utile ridurre l'eterogeneità del fenotipo, analizzando sottogruppi specifici di pazienti in base a variabili cliniche e/o epidemiologiche.

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

Non è al momento possibile applicare nella pratica clinica i risultati ottenuti.

### Prognosi a lungo termine nei pazienti diabetici con ischemia critica cronica degli arti inferiori

Faglia E<sup>1</sup>, Clerici G<sup>1</sup>, Clerissi J<sup>2</sup>, Gabrielli L<sup>3</sup>, Losa S<sup>3</sup>, Mantero M<sup>1</sup>, Caminiti M<sup>1</sup>, Curci V<sup>1</sup>, Quarantiello A<sup>1</sup>, Lupattelli T<sup>2</sup>, Morabito A<sup>4</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Multimedica Sesto UO per la Cura del Piede Diabetico, Sesto San Giovanni (MI); <sup>2</sup>IRCCS Multimedica Sesto UO di Radiologia Interventistica, Sesto San Giovanni (MI); <sup>3</sup>UO di Chirurgia Vascolare, Università di Milano, Milano; <sup>4</sup>UO di Statistica Medica, Università di Milano, Milano

Diabetes Care 2009;32:822-7

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

Valutare i seguenti end point – tasso di amputazione, restenosi dopo angioplastica degli arti inferiori, occlusione del bypass degli arti inferiori, recidive d'ulcera ai piedi e mortalità – in pazienti diabetici affetti da ischemia critica cronica degli arti inferiori (piede diabetico ischemico). Per tale motivo sono stati studiati 564 pazienti ricoverati con tale diagnosi dal gennaio 1999 al dicembre 2003 e seguiti sino al dicembre 2007.

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

Molti studi in letteratura hanno valutato gli outcome in pazienti diabetici con arteriopatia periferica e in particolare molti di questi si sono concentrati sulla claudicatio intermittens. Pochissimi studi hanno invece valutato gli outcome in una popolazione di pazienti con ischemia critica cronica e nessuno di questi in una popolazione pura di diabetici con ischemia critica cronica su un periodo di tempo così lungo.

### Sintesi dei risultati ottenuti

I risultati di questo studio hanno confermato l'importanza della rivascolarizzazione degli arti inferiori in pazienti diabetici con ischemia critica cronica sia essa fatta con angioplastica sia con bypass. I pazienti che per condizioni cliniche o per impossibilità tecnica non sono stati rivascolarizzati hanno un tasso d'amputazione significativamente più elevato rispetto ai pazienti eleggibili per la rivascolarizzazione. L'ischemia critica cronica dell'arto controlaterale si è rilevata in circa il 50% dei pazienti a 5 anni, ma con un tasso d'amputazione maggiore, cioè al di sopra della caviglia, in una percentuale di pazienti significativamente minore se comparata con il primo arto affetto. Le recidive d'ulcera ai piedi sono risultate bassissime se confrontate con lavori precedenti sia per uno strutturato programma di follow-up sia di insegnamento ai pazienti e ai loro familiari. Fondamentale è sottolineare l'elevata mortalità di questi pazienti con ischemia critica cronica degli arti inferiori e in particolare nei pazienti anziani, con impossibilità alla rivascolarizzazione, in dialisi e con compromissione cardiaca (riduzione della frazione d'eiezione o storia pregressa di cardiopatia).

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

Lo studio ha evidenziato non solo la fattibilità dell'angioplastica delle arterie dell'arto inferiore nei pazienti diabetici, ma anche l'efficacia della procedura che si mantiene sia nel breve sia nel lungo periodo, sottolineando la sovrapposibilità, e in un lungo periodo addirittura la superiorità, in termini di salvataggio d'arto, rispetto al bypass periferico. L'angioplastica, dai risultati di questo studio, può essere considerata la procedura di rivascolarizzazione di prima scelta in un paziente diabetico affetto da ischemia critica cronica.

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

Ancora oggi non c'è unanime consenso sui parametri non invasivi per la diagnosi di ischemia critica cronica nel paziente diabetico e lo stesso dicasi per le classificazioni morfologiche delle lesioni arteriose degli arti inferiori (vedi la classificazione della TASC del 2007). Intriganti le possibili ricadute sull'introduzione di nuovi device (stent medicati ecc.) sia per le grosse sia per le piccole arterie (tibiali) i cui dati attualmente disponibili non permettono conclusioni sicure.

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

La principale implicazione clinica è la dimostrazione che solo avendo a disposizione entrambe le procedure di rivascolarizzazione degli arti inferiori (PTA e bypass) è possibile rivascolarizzare il 95% dei pazienti diabetici con ischemia critica cronica; è pertanto auspicabile che i centri per la cura del piede diabetico abbiano a disposizione entrambe le procedure per raggiungere l'obiettivo nell'abbattimento del numero delle amputazioni maggiori. La seconda implicazione è che l'efficacia e la sicurezza dell'angioplastica permettono di considerare tale procedura come rivascolarizzazione di prima scelta.

### Insufficiente controllo della pressione arteriosa e incidenza di diabete

Izzo R<sup>1</sup>, de Simone G<sup>2</sup>, Chinali M<sup>2</sup>, Iaccarino G<sup>1</sup>, Trimarco V<sup>3</sup>, Rozza F<sup>1</sup>, Giudice R<sup>1</sup>, Trimarco B<sup>1</sup>, De Luca N<sup>1</sup>

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

È stata testata l'ipotesi che l'insufficiente controllo dei valori di pressione arteriosa costituisca un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di diabete mellito in una popolazione di pazienti ipertesi in trattamento farmacologico.

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

Quando l'ipertensione arteriosa si associa ad altri fattori di rischio di tipo metaboli-

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; <sup>3</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Diabetes Care 2009;32:845-50

co è più difficile il raggiungimento del target terapeutico. L'ipertensione arteriosa ha un'elevata prevalenza in pazienti diabetici. Il diabete mellito di tipo 2 associato all'ipertensione arteriosa determina un aumento del rischio cardiovascolare maggiore rispetto ad altri fattori di rischio per cui il controllo pressorio in questi pazienti deve essere più rigoroso.

Inoltre è stato dimostrato che l'incidenza di diabete di tipo 2 aumenta con l'aumentare dei valori di pressione arteriosa in una popolazione di donne senza evidenza clinica di diabete.

#### Sintesi dei risultati ottenuti

In un'ampia popolazione di pazienti ipertesi non diabetici in trattamento antipertensivo, l'insufficiente controllo dei valori di pressione arteriosa aumenta di circa due volte il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 indipendentemente da età, BMI, valore iniziale di pressione arteriosa e glicemia a digiuno.

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

In questo studio, per la prima volta, è stato dimostrato che lo scarso controllo dei valori di pressione arteriosa costituisce un forte predittore dello sviluppo di diabete mellito di tipo 2 in soggetti ipertesi inizialmente normoglicemici.

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

Una disfunzione del microcircolo potrebbe essere una comune via fisiopatologica alla base dello sviluppo di ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2 attraverso un meccanismo che vede coinvolto il sistema RAS e la resistenza all'insulina.

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

I nostri dati suggeriscono che uno stretto controllo dei valori pressori è necessario, oltre che per il controllo del danno d'organo, anche per prevenire lo sviluppo di nuovi casi di diabete mellito. Naturalmente questo obiettivo va perseguito utilizzando i farmaci antipertensivi e le misure non farmacologiche più efficaci nel migliorare l'insulino-resistenza.

### Lo scompenso glicometabolico rappresenta un fattore di rischio indipendente per basso HDL-colesterolo (HDL-C) in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Gatti A<sup>1</sup>, Maranghi M<sup>1</sup>, Bacci S<sup>2</sup>, Carallo C<sup>3</sup>, Gnasso A<sup>3</sup>, Mandosi E<sup>1</sup>, Fallarino M<sup>1</sup>, Morano S<sup>1</sup>, Trischitta V<sup>4,5,6</sup>, Filetti S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "Sapienza" di Roma;

<sup>2</sup>Unità di Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Magna Grecia" di Catanzaro; <sup>4</sup>Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università "Sapienza" di Roma;

<sup>5</sup>Unità di Ricerca di Diabete ed Endocrinopatie, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; <sup>6</sup>Istituto CSS-Mendel, Roma

Diabetes Care 2009;32:1550-2

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

L'associazione tra controllo glicemico e bassi livelli di HDL-C.

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

È stato osservato in studi pregressi che il basso HDL-C si associa a scarso scompenso glicometabolico, ma non sono state analizzate le variabili coinvolte in tale relazione.

### Sintesi dei risultati ottenuti

I livelli di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) sono significativamente e inversamente correlati con i valori di HDL-C. Tale relazione non risulta modificata quando età, sesso, fumo e terapia ipolipemizzante sono inclusi nel modello e dopo correzione per obesità e ipertrigliceridemia.

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

Lo studio, condotto su 1819 diabetici di tipo 2, dimostra per la prima volta che lo scompenso glicometabolico rappresenta un fattore di rischio indipendente per bassi livelli di HDL-C.

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

Studi di intervento volti a valutare l'effetto di varie terapie ipoglicemizzanti sui parametri del profilo lipidico in pazienti con diabete di tipo 2 e dislipidemia aterogena.

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

Il controllo ottimale della glicemia può rappresentare la terapia di primo livello per la correzione di bassi livelli di HDL-C in soggetti con diabete di tipo 2.

### **Autoimmunità beta-cellulare in pazienti di età pediatrica con celiachia: è il caso di uno screening routinario?**

d'Annunzio G<sup>1</sup>, Giannattasio A<sup>1</sup>, Poggi E<sup>1</sup>, Castellano E<sup>2</sup>, Calvi A<sup>2</sup>, Pistorio A<sup>3</sup>, Barabino A<sup>2</sup>, Lorini R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università di Genova, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>2</sup>UO Gastroenterologia, IRCCS Istituto G. Gaslini; <sup>3</sup>Servizio Epidemiologia e Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

Diabetes Care 2009;32:254-6

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

La celiachia (MC) è associata ad altre malattie autoimmuni e con il diabete mellito di tipo 1 (DM1) condivide un periodo prodromico e presenza di autoanticorpi. Abbiamo valutato gli autoanticorpi anti  $\beta$ -cellula (GADA, IA-2A e IAA) per definire l'utilità dello screening nella MC in età pediatrica e adolescenziale.

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

Un'alterata permeabilità intestinale, zonulina-modulata, nel quadro di una infiammazione cronica è fattore scatenante l'autoimmunità in soggetti geneticamente predisposti.

#### **Sintesi dei risultati ottenuti**

Abbiamo osservato una frequenza bassa di autoimmunità  $\beta$ -cellulare nei casi con MC (9/188, 4,8%) e di autoimmunità tiroidea (5,6%); artrite idiopatica giovanile, gastrite atrofica, malattia di Addison o vitiligine erano assenti in tutti. I pazienti con autoanticorpi avevano normali marker metabolici pressoché normali. Nessuna associazione è stata osservata fra autoimmunità  $\beta$ -cellulare e sesso, età alla diagnosi e durata di MC, compliance alla dieta aglutinata, storia familiare di autoimmunità. Nessun paziente ha sviluppato DM1.

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

È stata documentata una bassa frequenza di autoimmunità in una casistica ampia e seguita con le stese modalità.

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

Follow-up dei pazienti con autoanticorpi per valutare progressione verso il DM1 o altre patologie autoimmuni.

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

Nei pazienti pediatrici con MC non è giustificato lo screening periodico per autoimmunità  $\beta$ -cellulare.