

La Ricerca in Italia

Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome

Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, Tenuti I, Lotto V, Friso S, Pizzolo F, Corrocher R

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Verona

Diabetes Care 2005;28:2061-3

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare la prevalenza di iperferritinemia come indice di sovraccarico marziale in pazienti affetti da sindrome metabolica definita con criteri rigorosi (sec. ATPIII).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Pur essendo nota una relazione tra ferro e sindrome metabolica, non si conosceva la prevalenza di sovraccarico marziale in pazienti affetti da tale condizione.

Sintesi dei risultati ottenuti

Esclusi i pazienti con cause note di sovraccarico marziale, la prevalenza di iperferritinemia risulta più elevata nei dismetabolici rispetto ai controlli (14,5% vs 8,1%). I livelli di ferritina aumentano linearmente con l'aumentare del numero delle caratteristiche della sindrome metabolica presenti.

Tutte le componenti della sindrome risultano associate in modo significativo ai livelli di ferritina. Il rapporto trigliceridemia/colesterolo HDL (considerato un buon indicatore di insulino-resistenza) e il BMI hanno un'associazione migliore in modelli di regressione logistica.

L'aggiunta della proteina C reattiva ad alta sensibilità non modifica i risultati indicando che la presenza di flogosi a livello subclinico non è il determinante dell'iperferritinemia nella nostra casistica.

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

La prevalenza di iperferritinemia non era nota nei pazienti affetti da sindrome metabolica. Tale dato presenta una rilevanza clinica finora non sufficientemente valutata.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Chiarire il meccanismo alla base dell'associazione osservata. Valutare il possibile ruolo di un'alterata produzione di epcidina (ormone di sintesi epatica implicato nella regolazione del metabolismo del ferro) in tal senso.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

L'elevata prevalenza di iperferritinemia nella nostra casistica, potrebbe indicare la necessità di una valutazione dell'assetto marziale in tutti i soggetti affetti da sindrome metabolica con lo scopo di selezionare il sottogruppo a rischio di sviluppare danni da sovraccarico di ferro. Questi ultimi andrebbero sottoposti a ulteriori indagini (ricerca delle mutazioni per l'emocromatosi ereditaria, RM con dosaggio di ferro epatico sino a eventuale agobiopsia epatica) ed eventualmente trattati con salassoterapia.

Miglioramento della struttura e della funzione endoteliale dopo trattamento con metformina in giovani donne normopeso con sindrome dell'ovaio policistico: risultati di uno studio a 6 mesi

Orio Fjr*, Palomba S, Cascella T*, De Simone B°, Manguso F***, Savastano S*, Russo T, Tolino A**, Zullo F, Lombardi G*, Azziz R, Colao A*

* Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica;

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Scopo dello studio è stato quello di valutare in giovani donne con PCOS l'effetto di 6 mesi di trattamento con metformina (850 mg/die), sulla struttura (studio dello spessore medio-intimale, IMT, delle arterie carotidi comuni) e sulla funzione endoteliale (dosaggio plasmatico dei livelli di ET-1 e studio della vasodilatazione flusso-mediata, FMD, dell'arteria brachiale).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In giovani donne con PCOS era stata dimostrata l'esistenza di un danno endoteliale precoce. La metformina si era già dimostrata capace di migliorare l'IR, l'iperinsulinemia e l'iperandrogenismo nelle donne con PCOS.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il trattamento con metformina ha dimostrato un effetto benefico sia sulla struttura dell'endotelio (ridotto diametro dell'arteria brachiale e IMT), sia sulla funzione (ridotto diametro arterioso brachiale dopo iperemia reattiva, ridotti livelli di ET-1 e incremento della FMD). Inoltre, si è dimostrato efficace nel migliorare il pattern androgenico e lipidico nelle pazienti con PCOS.

** Ostetricia e Ginecologia;
 *** Unità di Gastroenterologia
 e Medicina Clinica e Sperimentale;
 ° Istituto di Medicina Interna
 e Malattie del Metabolismo,
 Università di Napoli "Federico II";
 Dipartimento di Ginecologia
 e Ostetricia, Università "Magna
 Grecia" di Catanzaro;
 Dipartimento di Ostetricia
 e Ginecologia, Cedars-Sinai Medical
 Center, Los Angeles, California

J Clin Endocrinol Metab
 2005;90:6072-6

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

La significativa differenza dell'IR osservata dopo soli 6 mesi di terapia con metformina, accompagnata a un miglioramento della struttura e della funzione endoteliale, suggerisce un ruolo importante dell'iperinsulinemia nel precoce danno aterosclerotico osservato in queste pazienti.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studi randomizzati a lungo termine sono necessari per dimostrare questi e altri benefici effetti della metformina sul sistema vascolare nelle donne con PCOS. Ulteriori prospettive di ricerca dovrebbero essere volte a scoprire il meccanismo attraverso cui la metformina migliora la funzione endoteliale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati del presente studio suggeriscono che il trattamento con metformina deve essere considerato valido per ridurre il rischio cardiovascolare a lungo termine nelle pazienti con PCOS.

L'iperglicemia nel diabete induce un aumento dell'estensione dell'area infartuata associata a bassi livelli di HO-1 cardiaca in ratti diabetici STZ sottoposti a ischemia/riperfusion

Di Filippo C^{1,3}, Marfella R^{2,3},
 Cuzzocrea S⁴, Piegari E^{1,3},
 Petronella P⁵, Giugliano D^{2,3},
 Rossi F^{1,3}, D'Amico M^{1,3}

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale Sezione di Farmacologia "L. Donatelli";
² Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo; ³ "Centro di Eccellenza per le Malattie Cardiovascolari", Seconda Università di Napoli; ⁴ Dipartimento di Farmacologia, Università di Messina; ⁵ Dipartimento di Scienze Anestesiologiche e delle Emergenze, Seconda Università di Napoli

Diabetes 2005;54:803-10

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il tema della ricerca è stato la patologia diabetica e le complicanze cardiovascolari a essa associate. Il focus è stato posto sull'attività antiossidante dell'enzima endogeno eme ossigenasi-1.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il diabete determina cattiva prognosi in caso di infarto miocardico diminuendo le difese antiossidanti endogene. Tuttavia non si hanno dati sul ruolo dell'enzima eme ossigenasi-1 (HO-1) in caso di infarto miocardico acuto nel diabete.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'iperglicemia nel diabete sembra determinare *impairment* della HO-1 e un peggioramento del danno da ischemia/riperfusion miocardica. Tale effetto sembra essere mediato da un aumento dei livelli di citochine (IL-1 β), chemochine (CXCL8, KC), e dei leucociti neutrofili nel tessuto infartuato. Una stimolazione esogena della HO-1 produce cardioprotezione.

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

I risultati hanno individuato un sistema, quello dell'HO-1, coinvolto nella prognosi sfavorevole in caso d'infarto del miocardio nel paziente diabetico.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Migliorare la risposta antiossidante mediata dall'enzima eme ossigenasi-1 allo scopo di migliorare la prognosi dell'infarto miocardico nel paziente diabetico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Individuare nuovi *tools* terapeutici, per esempio monossido di carbonio, con cui intervenire nelle complicanze cardiovascolari della patologia diabetica.

Il polso di glucosio: un semplice metodo per stimare la quantità di glucosio ossidato durante esercizio nei pazienti diabetici tipo 1

Francescato MP, Cattin L*, Geat M*,
 Tosoratti E, Lazzer S, Noacco C**,
 di Prampero PE

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stato proposto un metodo di facile applicazione che consente ai pazienti diabetici tipo 1 di stimare la quantità di glucosio ossidato durante esercizio, allo scopo di prevenire le ipoglicemie da sforzo.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Nel soggetto sano, è risaputo che all'aumentare dell'intensità dello sforzo aumenta sia la frazione di glucosio ossidata, sia la frequenza cardiaca. Tuttavia, non era stata ancora individuata nessuna relazione precisa tra le due variabili.

Sintesi dei risultati ottenuti

La velocità di ossidazione del glucosio durante i brevi esercizi effettuati a intensità crescente non è risultata statisticamente diversa nei pazienti rispetto ai volontari sani, mentre è risultata significativamente minore nei pazienti allenati rispetto ai sedentari.

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Udine;
* Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche e Tecniche, Università di Trieste; ** SOC di Diabetologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine

Diabetes Care 2005;28:2028-30

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

Vengono proposte due equazioni (per i pazienti allenati e per quelli sedentari) che, basandosi sulla frequenza cardiaca, consentono di stimare la velocità di ossidazione del glucosio durante l'esercizio.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sarà necessario verificare l'attendibilità delle stime effettuate tramite le 2 equazioni e ampliare i risultati su pazienti di altra età (bambini, adolescenti).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati consentiranno di valutare, tramite opportune tabelle, la quantità di carboidrati alimentari necessari per prevenire l'insorgenza dell'ipoglicemia da sforzo.

Long-term effects of low-calorie diet on the metabolic syndrome in obese non diabetic patients

Muzio F, Mondazzi L, Sommariva D, Branchi A

Dipartimento di Medicina Interna, AO G. Salvini, Garbagnate Milanese; Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

Diabetes Care 2005;28:1485-6

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La sindrome metabolica è una malattia in forte crescita che sta assumendo le caratteristiche di una vera e propria epidemia in occidente. In Italia colpisce il 30% della popolazione sopra i 40 anni e il 5% degli adolescenti, ma i casi sommersi sono moltissimi e troppe le mancate diagnosi, nonostante la malattia triplichi il rischio di infarto cardiaco e ictus cerebrale. Caratteristica di questa malattia è la concomitanza di una serie di disturbi come l'obesità centrale (circonferenza vita superiore a 102 cm nell'uomo, a 88 cm nella donna), ipertrigliceridemia, bassi valori di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, glicemia a digiuno pari o superiore a 110 mg/dl.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Precedentemente a questo lavoro esistevano in letteratura studi che avevano valutato l'effetto della perdita di peso sul cluster di fattori che costituiscono la sindrome metabolica in soggetti in sovrappeso e in soggetti con obesità lieve. In questo studio abbiamo valutato l'effetto a lungo termine (due anni) di una dieta ipocalorica ipolipidica somministrata a pazienti non diabetici affetti da obesità medio-grave, portatori di sindrome metabolica.

Sintesi dei risultati ottenuti

In questa ricerca 41 pazienti obesi affetti da sindrome metabolica hanno seguito per due anni una dieta equilibrata ipocalorica, abitualmente utilizzata nel nostro centro e modellata sulla base delle linee guida NCEP-ATPIII. Durante questo periodo i pazienti sono anche stati incoraggiati a incrementare la loro attività fisica e hanno partecipato a periodici incontri di educazione alimentare presso l'ambulatorio di dietologia. Al termine dello studio il 40% dei pazienti è risultato non più affetto dalla sindrome metabolica e ciò senza l'utilizzo di alcun farmaco. L'analisi dei risultati ha evidenziato che considerando solo i pazienti che avevano perso più di 9 kg di peso la percentuale di guarigione dalla sindrome sale al 66%, ovvero due terzi dei pazienti.

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

Un dato interessante è che nessuno dei pazienti guariti dalla sindrome alla fine dello studio aveva raggiunto il proprio peso ideale, anzi, la totalità dei pazienti restava in sovrappeso (trattandosi di pazienti inizialmente portatori di obesità medio-grave). Ciò va a conforto proprio di chi teme di non poter normalizzare i propri fattori di rischio se non raggiungendo il faticoso "peso ideale", spesso lontano molte decine di chili dal proprio peso reale.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Le prospettive di ricerca relative al trattamento dietetico della sindrome metabolica sono molteplici. Uno dei filoni che il nostro centro sta attualmente seguendo è quello che valuta l'effetto di diete a diverso contenuto di macronutrienti sulla remissione della sindrome metabolica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I nostri risultati confermano, in un tipico ambito clinico, l'utilità del calo ponderale in pazienti obesi per il trattamento della sindrome metabolica ed evidenziano che è possibile ottenere un significativo miglioramento dei parametri metabolici senza necessariamente raggiungere il proprio peso ideale.

Autoantibodies against oxidized LDLs and atherosclerosis in type 2 diabetes

Piarulli F*, Lapolla A*, Sartore G*, Rossetti C*, Bax G*, Noale M**, Minicuci N**, Fiore C*, Marchioro L***, Manzato E*, Fedele D*

* UO Complessa di Diabetologia, Complesso Socio-Sanitario ai Colli, Padova; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova; ** CNR Istituto di Neuroscienze, Sezione Invecchiamento, Padova; *** Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Padova

Diabetes Care 2005;28:653-7

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Abbiamo valutato, nei pazienti con diabete tipo 2, la relazione che intercorre tra autoanticorpi anti LDL ossidate (oxLDL-Ab) e due indici di aterosclerosi (ATS): l'ispessimento medio-intimale dell'arteria carotide comune (CCA-IMT), espressione di ATS iniziale e l'indice pressorio caviglia-braccio (ABI) che, se < 0,9, riflette un'ATS in fase avanzata.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Studi *in vitro* hanno evidenziato che le modificazioni ossidative delle LDL sono un pre-requisito dell'aterogenesi. Le LDL ossidate (oxLDL) sono immunogene e gli oxLDL-Ab si trovano nel siero e nel tessuto ateromatoso. È noto che gli oxLDL-Ab predicono la progressione dell'aterosclerosi carotidea e coronarica. Pochi e controversi sono gli studi su oxLDL-Ab e ATS nei pazienti con diabete di tipo 2.

Sintesi dei risultati ottenuti

I livelli di oxLDL-Ab non differivano tra i diabetici neo-diagnosticati e i soggetti di controllo, suggerendo che il diabete *per sé* non è responsabile di una iperproduzione di oxLDL-Ab. I diabetici con lunga durata di malattia, invece, evidenziavano elevati livelli di oxLDL-Ab e ABI ridotto, tra loro inversamente correlati. CCA-IMT è risultato aumentato in tutti i diabetici e correlato con i valori di glicemia a digiuno, suggerendo un possibile ruolo dello stress glico-ossidativo negli stadi iniziali dell'ATS.

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

Questo studio dimostra come la produzione di oxLDL-Ab sia secondaria all'intrappolamento delle oxLDL nelle lesioni aterosclerotiche avanzate, divenendo un marker di ATS avanzata nei pazienti con diabete tipo 2.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Indispensabili studi prospettici per identificare marker predittivi di evoluzione dell'ATS, da iniziale ad avanzata, nei pazienti diabetici.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il dosaggio di oxLDL-Ab nei pazienti diabetici tipo 2 può rappresentare un marker biomorale di ATS avanzata.

La variante funzionale Q84R del gene TRB3 è associata a insulino-resistenza e al correlato rischio cardiovascolare in soggetti caucasici italiani

Prudente S^{1,2}, Hribal ML³, Flex E², Turchi F², Morini E², De Cosmo S¹, Bacci S¹, Tassi V¹, Cardellini M³, Lauro R³, Sesti G^{3,4}, Dallapiccola B^{2,5}, Trischitta V^{1,2,6}

¹ Laboratorio di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia, Istituto Scientifico Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ² Istituto CSS-Mendel, Roma; ³ Dipartimento di Medicina Interna, Università di "Tor Vergata", Roma; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Magna Grecia", Catanzaro; ⁵ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università "La Sapienza", Roma; ⁶ Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma

Diabetes 2005;54:2807-11

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Identificazione di geni coinvolti nella modulazione del rischio di insulino-resistenza (IR), diabete tipo 2 (DT2) e delle sue complicanze vascolari croniche.

Quale era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Alcuni dei geni che codificano per le proteine inibitrici del segnale insulinico sono stati studiati e confermati come possibili determinanti genetici della IR. L'ultimo inibitore identificato è TRB3 che si lega e blocca l'attivazione di Akt2, modulatore centrale dell'azione metabolica dell'insulina. Il gene TRB3 non era mai stato studiato come possibile determinante genetico della IR e delle malattie a essa correlate.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il nostro studio ha descritto per la prima volta come la variante aminoacidica Q84R di TRB3 abbia una maggiore capacità di inibire l'attivazione di Akt2 e, tramite questa caratteristica biologica, sia in grado di aumentare il rischio di IR e fenotipi correlati.

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

Lo studio ha permesso di evidenziare che varianti genetiche di TRB3 sono in grado di modulare il rischio di IR nell'uomo.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Confermare i dati su altre popolazioni e su altre patologie che riconoscono nella IR un preciso momento patogenetico (nefropatia diabetica, coronaropatia ischemica) e verificare la possibilità che l'effetto deleterio della variante R84 di TRB3 agisca in combinazione con altri determinanti genetici secondo un modello poligenico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non ancora, ma questi risultati sono propedeutici per la messa a punto di strategie di prevenzione e di terapia "personalizzate" per sottogruppi di pazienti caratterizzati da uno specifico patrimonio genetico.

Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy

Bosi E, Conti M, Peretti E, Galimberti G, Vermigli C*, Cazzetta G*, Cordoni MC*, Scionti L*

Unità Operativa di Medicina Generale a Indirizzo Diabetologico ed Endocrino-Metabolico, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; * Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia

Diabetologia 2005;48:817-23

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

I numerosi tentativi di terapia farmacologica della neuropatia diabetica non hanno portato risultati soddisfacenti dal punto di vista clinico. Scopo dello studio è stato quello di investigare se la FREMS (Frequency Modulated Neural Stimulation), una nuova elettroterapia transcutanea, risultasse efficace e sicura come trattamento per la neuropatia diabetica sintomatica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Non esiste a oggi una terapia farmacologica che possa modificare la storia naturale della neuropatia diabetica. L'unica misura che si è dimostrata in grado di prevenire questa complicanza o arrestarne la progressiva evoluzione è stata l'ottimale e protratto controllo metabolico ottenuto con una terapia insulinica ottimizzata o attraverso il trapianto di pancreas. L'uso dei farmaci è sostanzialmente limitato a un uso sintomatico. Inoltre, la loro efficacia è incostante e gravata, soprattutto nel lungo termine, dalla comparsa di effetti collaterali. Per questo motivo nel corso dell'ultimo decennio sono state valutate misure non farmacologiche basate su stimolazione elettrica transcutanea (TENS) o percutanea (PENS) del nervo periferico.

Sintesi dei risultati ottenuti

Sono stati studiati 31 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (n = 7) o tipo 2 (n = 27) con neuropatia dolorosa, ridotta velocità di conduzione motoria (< 40 m/sec) e soglia di percezione vibratoria > 25 V agli arti inferiori arruolati in modo randomizzato, in doppio cieco, studio crossover FREMS vs placebo (non distinguibile, sotto soglia sensitiva). Ogni paziente è stato sottoposto in modo randomizzato a 2 serie di 10 trattamenti sia FREMS sia placebo a intervalli di almeno 24 ore tra un trattamento e l'altro e della durata massima di 3 settimane per ogni serie. Dall'analisi dei risultati, si è potuto dimostrare che la FREMS ha indotto una riduzione del dolore sia notturno sia diurno misurata mediante scala VAS (p < 0,02), un significativo incremento della sensibilità tattile misurata mediante monofilamento, riduzione della soglia di percezione vibratoria misurata mediante biotesiometria e un significativo incremento della velocità di conduzione motoria (p < 0,01); non sono stati riscontrati variazioni significative di tali parametri dopo trattamento con placebo. A 4 mesi di distanza persisteva un effetto positivo in tutti i parametri esaminati, rispetto al basale, con un ulteriore miglioramento della qualità della vita, valutato con il questionario SF-36.

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

Questo studio ha dimostrato, per la prima volta, che è possibile ottenere un significativo miglioramento di questa invalidante condizione clinica con metodica non farmacologica e che questi risultati possono essere mantenuti nel tempo. Il meccanismo sottostante e responsabile dell'effetto terapeutico della FREMS non è al momento identificabile e pertanto può essere solo oggetto di supposizioni. La recente evidenza del rilascio *in vitro* di VEGF dopo stimolo elettrico e l'efficacia dello stesso VEGF erogato mediante terapia genica nel trattamento della neuropatia diabetica in un modello sperimentale, suggeriscono una possibile mediazione del VEGF o di altri fattori angiogenetici potenzialmente indotti dalla FREMS. Un chiarimento effettivo circa l'effettiva capacità della FREMS di indurre una significativa elevazione delle concentrazioni circolanti di fattori angiogenetici richiede lo studio di un numero maggiore di pazienti e l'utilizzo di metodiche più accurate per la misurazione di queste molecole.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Attualmente è in corso uno studio europeo che ha come obiettivo primario di convalidare i risultati del precedente studio in una casistica ancora più ampia e valutare non solo l'efficacia della FREMS sulla sintomatologia dolorosa, ma considerare il

suo possibile ruolo nel recupero funzionale completo delle fibre nervose periferiche. È attualmente in corso uno studio sperimentale nell'animale (topo) per la valutazione di parametri neurologici e morfologici della degenerazione e rigenerazione assonale dopo crash del nervo sciatico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

L'utilizzo di questa terapia ha modificato radicalmente l'approccio terapeutico nei confronti della neuropatia diabetica sintomatica, complicanza grave e spesso invalidante: è infatti possibile proporre ai pazienti un trattamento non farmacologico, del tutto privo di effetti collaterali, che ha mostrato efficacia nella riduzione del dolore, consentendo, in numerosi casi, di ridurre significativamente l'uso di farmaci antalgici.

Beta-cell function in mild type 2 diabetic patients: effects of 6-month glucose lowering with nateglinide

Mari A, Gastaldelli A*, Foley JE**, Pratley RE**, Ferrannini E*

Istituto di Ingegneria Biomedica del CNR, Padova (AM); * Unità di Metabolismo, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa e Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa; ** Novartis Pharmaceuticals, E. Hanover, NJ, USA

Diabetes Care 2005;28:1132-8

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio si propone di quantificare gli effetti della nateglinide sulla funzione β -cellulare in condizioni di normale regime terapeutico.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È noto che la nateglinide aumenta la secrezione di insulina. Tuttavia gli effetti del farmaco durante il normale regime terapeutico non erano stati determinati quantitativamente. La difficoltà è infatti che in queste condizioni si osservano sia variazioni della secrezione, sia variazioni di glicemia, e non è quindi possibile valutare la funzione β -cellulare dalla semplice risposta secretoria.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo strumento adottato per risolvere il problema è un modello matematico della β -cellula, con il quale è possibile determinare indici di funzione β -cellulare a partire da un test basato su un semplice pasto standardizzato. L'applicazione di questo modello ha permesso di stabilire che la nateglinide ha effetti multipli sulla funzione β -cellulare. Non solo essa causa una stimolazione secretoria precoce, com'è atteso dai suoi meccanismi di azione, ma anche migliora altri aspetti della funzione β -cellulare.

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

Punto chiave di questa analisi è l'impiego di un modello matematico della β -cellula, che fornisce indici della funzione β -cellulare nelle condizioni di normale impiego del farmaco.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sono in corso studi per la valutazione degli effetti terapeutici di altri farmaci secretagoghi, basati sulla stessa metodologia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Lo studio contribuisce a caratterizzare il profilo d'azione della nateglinide, ma non ha implicazioni terapeutiche dirette.

Funzione della β -cellula in soggetti con obesità grave in condizioni di free-living: effetti a lungo termine della perdita di peso

Camastra S*, Manco M**, Mari A***, Baldi S*, Gastaldelli A*, Greco AV**, Mingrone G**, Ferrannini E*

* Dipartimento Medicina Interna, Università di Pisa; ** Dipartimento Medicina, Università Cattolica di Roma; *** Istituto Ingegneria Biomedica CNR di Padova

Diabetes 2005;54:2382-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Studio della sensibilità all'insulina e della dinamica della secrezione insulinica delle 24 ore nell'obesità grave ed effetti, a breve e a lungo termine, del rapido calo ponderale dopo intervento di diversione bilio-pancreatica (DBP).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto che l'obesità fosse una condizione di insulino-resistenza e ipersecrezione di insulina, tuttavia la dinamica della secrezione insulinica in condizioni di free-living nell'obesità grave e le sue modificazioni dopo calo ponderale erano poco note. Inoltre, non era chiaro se le modificazioni ottenute dopo rapido calo ponderale potessero essere mantenute per lunghi periodi.

Sintesi dei risultati ottenuti

Soggetti con obesità grave (Ob, BMI = 50 kg/m²) non diabetici mostrano sensibilità all'insulina e clearance dell'insulina ridotte del 50% rispetto a soggetti normopeso

(Ct) e livelli più elevati di secrezione di insulina soprattutto notturna (3 volte rispetto ai Ct). Al contrario, l'andamento temporale della secrezione nelle 24 ore e la capacità della cellula β di rispondere alle variazioni del glucosio sono conservate. I soggetti Ob, dopo 6 mesi dall'intervento di DBP (BMI = 39 kg/m²), mostrano la normalizzazione sia della secrezione sia della sensibilità all'insulina. Dopo 24 mesi (BMI = 33 kg/m²) vi è un ulteriore miglioramento della sensibilità all'insulina che risulta più elevata che nei Ct e una riduzione della secrezione delle 24 ore e notturna, entrambe inferiori ai livelli dei Ct.

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

Abbiamo evidenziato che l'ipersecrezione di insulina in soggetti con obesità grave non diabetici, in parte dovuta alla risposta adattativa alla insulino-resistenza ma in parte primaria, è caratterizzata da una normale dinamica della risposta β -cellulare al glucosio. La perdita di peso con DBP normalizza sia la sensibilità sia la secrezione di insulina nonostante la persistenza dell'obesità; questi risultati sono, non solo mantenuti, ma ulteriormente migliorati a lungo termine.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Stabilire se altri tipi di intervento di chirurgia bariatrica (per es., il by-pass gastrico) siano in grado di determinare gli importanti cambiamenti metabolici trovati dopo DBP. Individuare quali siano i principali fattori (adipochine, enterormoni o altro) responsabili di tali cambiamenti.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La massiccia riduzione di peso in soggetti con obesità grave è in grado di normalizzare il pattern metabolico e quindi ridurre il rischio di sviluppare diabete. La chirurgia bariatrica rappresenta un importante mezzo terapeutico per raggiungere e mantenere tali risultati a lungo termine.