

La Ricerca in Italia

Nell'uomo, dosi equipotenti dell'analogo a lunga durata d'azione detemir e di insulina umana, inducono differenti risposte controregolatorie all'ipoglicemia

Rossetti P, Porcellati F, Busciantella Ricci N, Candeloro P, Cioli P, Bolli GB, Fanelli CG

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia

Diabetes 2008;57:746-56

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il possibile effetto dell'analogo dell'insulina detemir sulle risposte fisiologiche all'ipoglicemia. La metodologia usata è quella del clamp ipoglicemico "a gradini".

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È noto che l'insulina ha effetti centrali, modulando anche le risposte cerebrali in corso di ipoglicemia. In questo contesto, considerate le sue peculiarità, l'insulina detemir è molto interessante. Infatti, essendo acilata, è lipofila e si lega all'albumina. Per questo raggiunge concentrazioni plasmatiche molto più alte dell'insulina umana, oltre ad avere maggiori possibilità di penetrazione della barriera ematoencefalica.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le risposte all'ipoglicemia indotta da detemir sono differenti rispetto all'insulina umana. In particolare, i sintomi adrenergici si avvertono per valori di glicemia più bassi, mentre la disfunzione cognitiva compare già per valori di glicemia più alti (cioè, le soglie sono distinte). Inoltre, in termini di risposte massimali, i sintomi adrenergici e neuroglicopenici sono maggiori con detemir.

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

In soggetti non diabetici, è stato dimostrato che, a dosi di potenza ipoglicemizante pari a quella dell'insulina umana, rispetto a quest'ultima, detemir modula in modo distinto le risposte centrali all'ipoglicemia.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La ricerca va estesa a soggetti affetti da diabete di tipo 1 e di tipo 2, per verificare se differenze esistono anche nel reale fruitore di detemir.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non è possibile traslare i risultati ottenuti direttamente nella pratica clinica, posto che essi non sono stati ottenuti in soggetti affetti da diabete.

Riduzione generalizzata di putative cellule progenitrici endoteliali e di cellule CXCR4-positive da sangue periferico nel diabete di tipo 2

Egan CG^{1,2}, Lavery R^{1,2}, Caporali F^{2,3}, Fondelli C⁴, Laghi-Pasini F³, Dotta F⁴, Sorrentino V^{1,2}

¹Sezione di Medicina Molecolare, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Siena; ²Centro di Ricerca per le Cellule Staminali, Università di Siena; ³Sezione di Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università di Siena; ⁴Unità Diabetologica, Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche e Biochimica, Università di Siena

Diabetologia 2008;51:1296-305

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Questo studio è stato rivolto alla quantificazione dei livelli di popolazioni di cellule progenitrici endoteliali (EPC) e di cellule CXCR4-positive derivate da sangue periferico in pazienti con diabete di tipo 2, utilizzando un range di marcatori antigenici superficiali. È stata inoltre valutata l'associazione tra i livelli di EPC e le caratteristiche cliniche associate con il diabete di tipo 2.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Studi precedenti hanno dimostrato che i livelli di EPC diminuivano in pazienti con diabete di tipo 2, rispetto a controlli sani e che erano negativamente correlati con la gravità del quadro clinico. Inoltre, CXCR4 è riconosciuto svolgere un ruolo chiave nella mobilitazione delle EPC, anche se i livelli di cellule CXCR4 positive e di diverse popolazioni di EPC non sono stati esaminati in dettaglio.

Sintesi dei risultati ottenuti

I livelli di un range di putative cellule progenitrici endoteliali, di cellule staminali ematopoietiche e cellule CXCR4-positive sono risultati significativamente ridotti in pazienti diabetici, rispetto a soggetti sani. Inoltre, è stata osservata una correlazione negativa tra una gamma di cellule EPC e la gravità del quadro clinico; è stata osservata anche un'ulteriore riduzione di tali cellule in pazienti con complicazioni microvascolari e cardiovascolari. Infine, i livelli di cellule CXCR4-positive sono risultati positivamente correlati con cellule EPC in soggetti sani, mentre nessuna correlazione è stata rilevata in pazienti affetti da diabete.

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

I dati ottenuti dimostrano che i livelli di popolazioni di EPC sono strettamente col-

legati alle caratteristiche cliniche associate al diabete di tipo 2 e potrebbero rappresentare importanti indicatori/marcatori biologici dello stato di malattia.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studi futuri saranno finalizzati a esaminare le vie di trasduzione del segnale in specifiche popolazioni caratterizzate come EPC, in risposta al fattore *stromal derived factor-1* (ligando di CXCR4) in pazienti diabetici rispetto a soggetti sani.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questo studio sottolinea l'importanza dei livelli basali di EPC in pazienti con diabete di tipo 2. Terapie mirate a incrementare il numero di EPC circolanti e ad attivare il recettore CXCR4 potrebbero rappresentare strategie terapeutiche innovative.

L'epatopatia steatosica non alcolica è associata in modo indipendente a una maggiore frequenza di insufficienza renale cronica e di retinopatia proliferativa laser-trattata in pazienti con diabete di tipo 2

Targher G¹, Bertolini L², Rodella S³, Zoppini G¹, Lippi G⁴, Day C⁵, Muggeo M¹

¹Endocrinologia, Università di Verona; ²Medicina Generale e ³Radiologia, Ospedale "Sacro Cuore" di Negrar (VR); ⁴Chimica Clinica, Università di Verona; ⁵Gastroenterologia, Università di Newcastle upon Tyne (UK)

Diabetologia 2008;51:444-50

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Sono state valutate la prevalenza delle maggiori complicanze microvascolari del diabete (nefropatia e retinopatia) in un'ampia coorte di diabetici di tipo 2 con e senza epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In una popolazione di oltre 10.000 maschi non diabetici, seguiti per un follow-up di circa 3,5 anni, livelli plasmatici moderatamente elevati di gamma-glutamilttransferasi (GGT) – un marker surrogato di NAFLD – predicono lo sviluppo di insufficienza renale cronica (CKD definita come filtrato glomerulare < 60 ml/min e/o proteinuria franca) indipendentemente dagli altri fattori di rischio concomitanti.

Sintesi dei risultati ottenuti

In una coorte di 2103 diabetici di tipo 2 ambulatoriali, esenti da malattia cardiovascolare manifesta, è stata valutata la presenza di NAFLD, diagnosticata mediante storia clinica ed ecografia epatica, e quella di retinopatia (non proliferante, proliferante o laser-trattata) e di nefropatia (CKD definita come filtrato glomerulare stimato [e-GFR] < 60 ml/min/1,73 m² e/o proteinuria franca). La prevalenza della NAFLD nella coorte esaminata era del 67,6% (n = 1421), mentre quella di CKD e di retinopatia erano rispettivamente del 13,5% (n = 284) e del 46,9% (987 partecipanti di cui 798 con retinopatia non proliferante e 189 con retinopatia proliferante o laser-trattata). Nell'analisi univariata, la NAFLD risultava significativamente associata (p < 0,001) a un maggior tasso di CKD (odds ratio 2,4; IC 95% 1,6-4,7) e retinopatia non proliferante (odds ratio 1,6; IC 95% 1,1-2,3) e proliferante/laser-trattata (odds ratio 2,2; IC 95% 1,2-4,2). Dopo aggiustamento statistico per i fattori di rischio cardiovascolare classici, durata di diabete, emoglobina glicosilata e uso di farmaci, la NAFLD rimaneva associata a un maggior tasso di CKD (*adjusted* odds ratio 1,87; IC 95% 1,3-4,1; p = 0,020) e retinopatia proliferante/laser-trattata (*adjusted* odds ratio 1,75; IC 95% 1,1-3,7; p = 0,031).

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

Questo ampio studio osservazionale ha confermato che la NAFLD è assai comune nella popolazione affetta da diabete di tipo 2 e ha evidenziato, per la prima volta, che essa si associa a una maggiore frequenza di CKD e retinopatia di grado avanzato, indipendentemente dai principali fattori di rischio cardiovascolare concomitanti.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La conferma di tali risultati nell'ambito di uno studio di tipo prospettico e la valutazione dei possibili meccanismi biologici che legano la NAFLD a un aumentato rischio di complicanze microvascolari nel diabete.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I pazienti diabetici di tipo 2 con NAFLD hanno un aumentato rischio di complicanze croniche microvascolari. Il riscontro casuale di epatopatia steatosica all'ecografia epatica suggerisce un'approfondita valutazione del rischio "microvascolare" globale del paziente e il trattamento aggressivo degli eventuali fattori di rischio associati.