

La Ricerca in Italia

Mutazioni nel gene dell'insulina come causa di diabete in bambini negativi a 5 autoanticorpi del diabete tipo 1

Bonfanti R¹, Colombo C², Noverino V³, Massa O², Lampasona V⁴, Iafusco D⁵, Viscardi M¹, Chiumello G¹, Meschi F¹, Barbetti F^{2,3,6}

¹Dipartimento di Pediatria, Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano;

²Laboratorio di Endocrinologia Molecolare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;

³Laboratorio di Endocrinologia e Metabolismo Molecolare, Fondazione Parco Biomedico San Raffaele, Roma;

⁴Diagnostica e Ricerca H San Raffaele e Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano;

⁵Seconda Università di Napoli, Napoli; ⁶Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma

Diabetes Care 2009;32:123-5

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

In bambini clinicamente classificati come affetti da diabete di tipo 1, ma che fossero risultati negativi agli autoanticorpi, sono state ricercate mutazioni nel gene dell'insulina.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Avevamo precedentemente dimostrato che mutazioni dell'insulina che vengano a determinare una difettosa conformazione della proteina tale da innescare apoptosi della beta-cellula, fossero causa di diabete a insorgenza entro i 6 mesi di vita. In due casi famigliari il genitore affetto, portatore della mutazione *INS*, aveva esordito con diabete in un'età più avanzata (a 1 e a 4 anni).

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo evidenziato come dopo un'accurata selezione su base sierologica sia possibile identificare un sottogruppo di pazienti in cui la causa del diabete non sia legata all'autoimmunità, ma piuttosto a una causa genetica. Dopo un'ulteriore selezione basata sul fenotipo, abbiamo sequenziato il gene dell'insulina in 7 soggetti con diabete isolato identificando 2 mutazioni in due pazienti con insorgenza del diabete a 3 e 7 anni di età.

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

Il messaggio di questa ricerca è che le mutazioni dell'insulina a effetto "proteotossico" sono in grado di determinare diabete con insorgenza in un'età che coincide con quella del diabete di tipo 1.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Ricercare terapie di supporto all'insulina, che in questi casi è l'unica forma di trattamento.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La consapevolezza che queste mutazioni siano una causa di diabete monogenico ha come ricaduta pratica il counseling genetico, visto che queste mutazioni sono dominanti.

Profilo giornaliero degli ormoni ipofisari nell'obesità grave: effetti della chirurgia bariatrica

Camasta S¹, Manco M², Frascerra S¹, Iaconelli A², Mingrone G², Ferrannini E¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa e Unità Metabolismo, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa; ²Dipartimento di Medicina, Università Cattolica e Ospedale Bambin Gesù, Roma

Int J Obes 2009;33:166-72

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare l'effetto della chirurgia bariatrica sul pattern degli ormoni adenoipofisari e della leptina nelle 24 ore in pazienti con obesità grave. Sono inoltre state valutate le relazioni tra leptina e ormoni adenoipofisari.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto che l'obesità è associata a ridotti livelli di GH e a iperleptinemia e a un loro miglioramento dopo perdita di peso. Poiché la leptina incrementa il dispendio energetico molti studi hanno investigato la relazione tra ormoni tiroidei e leptina, con risultati contrastanti. Uno studio recente riportava la relazione diretta tra livelli di TSH e livelli di leptina delle 24 ore in donne con obesità moderata. Pochi studi avevano però investigato la relazione tra leptina e ormoni adenoipofisari nell'obesità grave e l'effetto su questi ormoni di una massiva perdita di peso dopo diversione bilio-pancreatica (BPD).

Sintesi dei risultati ottenuti

I soggetti con obesità grave risultavano essere insulino-resistenti e mostravano iperinsulinemia, iperleptinemia, incrementati livelli di TSH sia diurni sia notturni con GH soppresso. Sei mesi dopo l'intervento di BPD, l'iperleptinemia, l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza erano normalizzati. I livelli di TSH incrementavano e il GH decresceva fin quasi a normalizzarsi. I valori medi della leptina delle 24 ore erano direttamente correlati con i livelli plasmatici delle 24 ore di TSH e questa relazione era persa solo dopo aggiustamento per i valori di massa grassa.

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

L'obesità grave è caratterizzata da alterazione del profilo giornaliero dei principali ormoni adenoipofisari e della leptina. La chirurgia bariatrica determina modificazioni metaboliche e ormonali che non dipendono dalla sola riduzione di peso. Dopo l'intervento, nonostante la persistenza dell'obesità, si ha una normalizzazione dei livelli di leptina che a loro volta costituiscono un forte determinante della variazione dei livelli di TSH.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Chiarire i meccanismi che regolano la produzione di leptina nei soggetti obesi e l'eventuale relazione con l'insulino-resistenza. Identificare i possibili determinanti, oltre a insulina e leptina, delle alterazioni endocrine nell'obesità grave e delle loro modificazioni dopo chirurgia bariatrica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La chirurgia bariatrica non deve essere considerata solo un mezzo per ottenere una rapida e importante riduzione di peso, ma si dovrà tenere presente che, di per sé, è in grado di influenzare il sistema endocrino-metabolico attraverso meccanismi diversi dalla sola perdita di massa corporea.

La sindrome metabolica e la mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari in una popolazione anziana italiana. Lo studio ProVA (Progetto Veneto Anziani)

Zambon S¹, Zanoni S¹, Romanato G², Corti MC³, Noale M², Sartori L¹, Musacchio E¹, Baggio G³, Crepaldi G², Manzato E^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova;

²CNR, Sezione Invecchiamento, Istituto di Neuroscienze, Padova;

³Azienda Ospedaliera di Padova

Diabetes Care 2009;32:153-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stata esaminata l'associazione tra la sindrome metabolica (secondo i criteri del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III), le sue componenti e la mortalità totale e cardiovascolare in 2910 soggetti di età ≥ 65 anni dello studio ProVA (Progetto Veneto Anziani).

Quale era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In letteratura esistono pochi lavori riguardanti la prevalenza della sindrome metabolica e la relazione tra sindrome metabolica, sue componenti e mortalità nella popolazione anziana.

Sintesi dei risultati ottenuti

La sindrome metabolica si associa con un aumento della mortalità totale e cardiovascolare nei soggetti anziani italiani. Tra le componenti della sindrome risultano predittori di mortalità per tutte le cause l'aumentata glicemia in tutti i soggetti e nelle donne, e i bassi livelli di colesterolo HDL nelle donne. Tra le componenti della sindrome metabolica risultano predittori di mortalità cardiovascolare l'aumentata glicemia e le basse HDL nelle donne.

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

I nostri risultati confermano che la sindrome metabolica è frequente nei soggetti anziani e si associa a un elevato rischio di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari. Dal punto di vista clinico nei soggetti anziani è importante considerare, oltre alla loro combinazione, i singoli fattori di rischio.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verificare l'impatto sulla sopravvivenza del trattamento della sindrome metabolica e delle sue componenti nei soggetti anziani.

Vi sono ricadute dei vostri risultati nella pratica clinica quotidiana?

Prevenire, riconoscere e trattare la sindrome metabolica e le sue componenti nel soggetto anziano è importante per ridurre il rischio di mortalità, morbilità e disabilità.