

La Ricerca in Italia

Obestatin promuove la sopravvivenza delle β -cellule pancreatiche e delle isole pancreatiche umane e induce l'espressione di geni coinvolti nella regolazione della massa e della funzione β -cellulare

Granata R^{1,2}, Settanni F^{1,2}, Gallo D^{1,2}, Trovato L^{1,2}, Biancone L², Cantaluppi V², Nano R³, Annunziata M^{1,2}, Campiglia P⁴, Arnoletti E⁵, Ghè C⁵, Volante M⁶, Papotti M⁶, Muccioli G⁵, Ghigo E²

¹Laboratorio di Endocrinologia Molecolare e Cellulare, ²Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino; ³Dipartimento di Medicina, Unità di Trapianti delle Isole Pancreatiche, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁴Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Salerno, Fisciano (SA); ⁵Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Forense, ⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino San Luigi Gonzaga

Diabetes 2008;57:967-79

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Scopo della ricerca è stato valutare l'effetto di obestatin, un ormone codificato dal gene dell'ormone ghrelin, su sopravvivenza e funzione (secrezione insulinica) delle β -cellule pancreatiche e delle isole pancreatiche umane, mantenute in coltura in presenza di citochine infiammatorie o in terreno deprivato di siero. Le citochine sono coinvolte nella morte β -cellulare in patologie come il diabete di tipo 1 e 2 e nel trapianto insulare. Risulta pertanto utile individuare ormoni che abbiano la capacità di proteggere la β -cellula e di regolare la secrezione insulinica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Un nostro recente studio ha dimostrato che l'ormone gastrico ghrelin, codificato dallo stesso gene di obestatin, esercita effetti protettivi nelle β -cellule e nelle isole pancreatiche umane.

Sintesi dei risultati ottenuti

- 1) Obestatin protegge le β -cellule e le isole pancreatiche umane dall'apoptosi e dalla morte cellulare indotte dalla deprivazione di siero e dalle citochine.
- 2) Effetti mediati dall'AMP ciclico, dalle vie PI3K/Akt ed ERK1/2 e dal recettore del glucagon-like peptide 1.
- 3) Obestatin stimola la secrezione dell'insulina indotta dal glucosio nelle β -cellule e nelle isole umane.
- 4) Obestatin induce l'espressione dei geni GLP-1R, IRS-2, PDX-1 e glucochinasi, coinvolti nella secrezione dell'insulina, sopravvivenza, differenziamento e funzione delle β -cellule e metabolismo del glucosio.

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

Questo studio ha permesso di identificare un nuovo regolatore della funzione, sopravvivenza e proliferazione delle β -cellule e delle isole pancreatiche umane.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Si prevede di studiare l'effetto protettivo di obestatin in modelli animali di diabete di tipo 1 e in modelli animali con delezione del gene di ghrelin (che non esprimono né ghrelin, né obestatin).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Obestatin potrebbe essere impiegato nelle terapie volte a migliorare sopravvivenza e funzione della β -cellula, secrezione insulinica e sensibilità periferica all'insulina.

Fratture ossee e terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici di tipo 2

Monami M¹, Cresci B², Colombini A¹, Pala L², Balzi D³, Gori F¹, Chiasserini V¹, Marchionni N¹, Rotella CM², Mannucci E¹

¹Unità di Geriatria, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze; ²Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze; ³Unità di Epidemiologia, ASL 10, Firenze

Diabetes Care 2008;31:199-203

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La terapia ipoglicemizzante può influire sull'incidenza di fratture nei pazienti diabetici.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

I tiazolidinedioni determinano una riduzione della massa ossea, almeno nel sesso femminile, cui consegue un aumento dell'incidenza di fratture. È verosimile, ma non verificato in modo sistematico, che i farmaci inducenti ipoglicemia (sulfaniluree e insulina) favoriscano le cadute e di conseguenza le fratture.

Sintesi dei risultati ottenuti

In una valutazione epidemiologica, dopo aggiustamento per i fattori confondenti, la terapia insulinica si associa a un aumento del rischio di fratture, indipendentemente dalla sua durata, mentre le sulfaniluree non mostrano alcun rischio aggiuntivo.

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

I farmaci capaci di indurre ipoglicemia possono effettivamente determinare un incremento significativo del rischio di fratture nei pazienti diabetici di tipo 2.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare la relazione esistente tra incidenza di ipoglicemie, cadute e fratture in pazienti diabetici di tipo 2 anziani sottoposti a vari trattamenti ipoglicemizzanti.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Nella scelta del trattamento per il diabete di tipo 2, si dovrà tenere conto del rischio di fratture, non soltanto per i farmaci che riducono la massa ossea (tiazolidinedioni), ma anche per quelli a elevato rischio di ipoglicemia (insulina).

La steatosi non alcolica (NAFLD) dovrebbe essere inclusa nella definizione di sindrome metabolica? Uno studio trasversale di confronto con i criteri ATP III in soggetti non obesi e non diabetici

Musso G¹, Gambino R², Bo S², Uberti B², Broli G², Pagano G², Cassader M²

¹Ospedale Gradenigo Torino;

²Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

Diabetes Care 2008;31:562-8

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

L'associazione della NAFLD con marcatori di insulino-resistenza, stress ossidativo e disfunzione endoteliale è stata confrontata con i criteri Adult Treatment Panel III (ATP III) di definizione di sindrome metabolica in soggetti non obesi non diabetici.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

I criteri ATP III della sindrome metabolica identificano in modo subottimale i pazienti non obesi non diabetici a elevato rischio metabolico e vascolare.

Sintesi dei risultati ottenuti

La presenza di NAFLD, definita da anamnesi, screening virale negativo ed ecografia epatica, si correla indipendentemente e più strettamente dei criteri ATP III all'insulino-resistenza e identifica pazienti con più severo stress ossidativo e disfunzione endoteliale; questi soggetti a rischio metabolico-vascolare più elevato non sono individuabili dai criteri ATP III o da altri parametri clinico-biochimici valutati nella pratica clinica quotidiana.

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

La presenza di NAFLD migliora la capacità dei criteri ATP III attuali di individuare soggetti a più elevato rischio metabolico-vascolare.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Questi dati devono essere confermati da studi prospettici più ampi e di lunga durata, valutando end-point clinici su campioni rappresentativi della popolazione generale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La diagnosi di NAFLD in un soggetto non obeso non diabetico dovrebbe indurre il medico a effettuare uno screening metabolico più approfondito del paziente in esame, che permetterebbe interventi terapeutici più precoci nei soggetti a rischio.

Il gene *protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22* (PTPN22) è associato a un titolo elevato di anticorpi anti-GAD nel diabete autoimmune latente degli adulti (LADA) (NIRAD 3)

Petrone A¹, Suraci C², Capizzi M¹, Giaccari A³, Bosi E⁴, Tiberti C¹, Cossu E⁵, Pozzilli P⁶, Falorni A⁷, Buzzetti R¹ per il gruppo di studio NIRAD

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Università Sapienza, Roma;

²Ospedale Sandro Pertini, Roma;

³Endocrinologia, Università

Cattolica, Roma; ⁴Medicina Generale, Diabete e Endocrinologia,

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare se il polimorfismo del gene *PTPN22* C1858T fosse differenzialmente associato ai due sottogruppi di pazienti LADA rispettivamente con titolo elevato e basso di anticorpi anti-GAD che già differivano per caratteristiche clinico-fenotipiche.

Quale era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Abbiamo precedentemente dimostrato la presenza di due differenti popolazioni di pazienti con diabete autoimmune dell'adulto, la prima con titolo elevato di anticorpi anti-GAD e caratteristiche clinico-fenotipiche e biochimiche più simili al diabete di tipo 1, la seconda con titolo basso e con caratteristiche clinico-fenotipiche e biochimiche più simili al diabete di tipo 2.

Il *protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22* (PTPN22) era stato identificato come un nuovo gene di suscettibilità per il diabete di tipo 1 e altre malattie autoimmuni. Alla luce di tali evidenze poteva essere presunto un coinvolgimento del gene PTPN22 nella determinazione dell'eterogeneità anticorpale del diabete autoimmune dell'adulto.

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁵Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Cagliari, Cagliari; ⁶Endocrinologia, Università Campus Bio-Medico, Roma; ⁷Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia, Perugia

Diabetes Care 2008;31:534-8

Sintesi dei risultati ottenuti

Le frequenze genotipiche, alleliche e fenotipiche del *PTPN22* 1858T sono risultate incrementate negli individui con diabete autoimmune dell'adulto con titolo elevato di anticorpi anti-GAD rispetto a quelli con titolo basso, ai pazienti con diabete di tipo 2 e ai soggetti di controllo, e sovrapponibili a quelle dei pazienti con diabete di tipo 1.

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

La caratterizzazione fenotipica e genotipica del diabete autoimmune dell'adulto ha consentito di identificare un marcatore genetico che spiega in parte l'eterogeneità anticorpale precedentemente identificata.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio ulteriore dell'eterogeneità genotipica e fenotipica del LADA consentirà la definizione dei meccanismi che sottendono la patogenesi e che potrebbero condurre a una rivalutazione nella classificazione del diabete mellito.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il diabete autoimmune dell'adulto potrebbe avere caratteristiche patogenetiche peculiari rispetto alle altre due forme "classiche" di diabete mellito. Se così fosse si potrebbero applicare algoritmi terapeutici distinti per le differenti entità nosologiche.

Identificazione del frammento proteico 256-760 della tirosin fosfatasi 2 come nuovo, sensibile marcatore per lo studio dell'autoimmunità nei soggetti diabetici di tipo 2. Il Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 2

Tiberti C¹, Giordano C², Locatelli M³, Bosi E⁴, Bottazzo GF³, Buzzetti R¹, Cucinotta D⁵, Galluzzo A², Falorni A⁶, Dotta F⁷

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Università Sapienza di Roma;

²Dipartimento di Endocrinologia, Università di Palermo; ³Istituto Scientifico Bambino Gesù, Roma;

⁴Medicina Generale, Diabete ed Endocrinologia, Istituto San Raffaele e Università Vita-Salute, Milano;

⁵Dipartimento Medicina Interna, Università di Messina; ⁶Dipartimento Medicina Interna, Università di Perugia; ⁷Dipartimento Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche e Biochimica, Università di Siena

Diabetes 2008;57:1276-83

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La presenza di autoanticorpi caratteristici del diabete autoimmune di tipo 1 (T1DM) nel siero di soggetti inizialmente diagnosticati come diabetici di tipo 2 (T2DM), identifica un gruppo di pazienti (definiti LADA o NIRAD) a elevato rischio di sviluppare insulino-dipendenza. Numerosi lavori scientifici hanno analizzato l'immunoreattività anti-decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD) nel T2DM, mentre sono ancora relativamente scarse le conoscenze sull'immunoreattività anti-tirosin fosfatasi 2 (IA-2) in questa forma di diabete. Obiettivo dello studio è stato di caratterizzare la risposta autoanticorpale anti-IA-2 nel T2DM, paragonandola a quella descritta nel T1DM, in particolare identificando i domini antigenici bersaglio degli autoanticorpi.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Gli autoanticorpi anti-IA-2 sono stati osservati molto raramente nel T2DM, in non più del 20,0% dei soggetti GADA positivi (soggetti LADA) e in percentuali estremamente basse (0,3%) nei pazienti GADA negativi. Attualmente essi sono determinati radioimmunologicamente utilizzando il frammento intracellulare dell'IA-2 contenente la parte C-terminale della proteina, che nei T1DM in età pediatrica rappresenta il dominio antigenico principale riconosciuto dagli autoanticorpi.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio della reattività anti-IA-2 nei T2DM ha dimostrato che, diversamente da quanto accade nel T1DM in età giovanile, gli autoanticorpi anti-IA-2 sono diretti principalmente verso la parte centrale (aa 256-760) della proteina. Ma il dato più rilevante è la scoperta dell'esistenza di una percentuale consistente di pazienti T2DM (3,9%) che sono negativi per gli autoanticorpi anti-GAD e positivi per gli autoanticorpi anti-IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎. Inoltre, la presenza di autoanticorpi anti-IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ è associata a un maggior rischio di sviluppare autoimmunità tiroidea e a una maggiore frequenza di genotipi HLA di suscettibilità per il diabete autoimmune.

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

L'immunoreattività anti-IA-2 nei soggetti T2DM e LADA è stata finora ampiamente sottostimata. Dai nostri risultati è evidente come la molecola IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ rappresenti un autoantigene rilevante, parimenti alla GAD, per lo studio dell'autoimmunità umorale nei soggetti inizialmente diagnosticati come T2DM.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Follow-up dei soggetti positivi per autoanticorpi anti-IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ al fine di determinare il loro valore predittivo di futura insulino-dipendenza. Analisi della risposta T-cellulare anti-IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

In base ai risultati del nostro studio, per diagnosticare la presenza di autoimmunità anti-isola pancreatica in corso, è opportuno il dosaggio sia degli anticorpi anti-GAD sia degli anti-IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ nei soggetti con T2DM.

Aumentata espressione e attività del fattore di trascrizione FOXO1 nella steatoepatite non alcolica

Valenti L¹, Rametta R¹,
Dongiovanni P¹, Maggioni M²,
Fracanzani AL¹, Zappa M³,
Lattuada E³, Roviario G³, Fargion S¹

¹Dipartimento di Medicina Interna,
Centro di Ricerca Malattie
Metaboliche e del Fegato;

³Dipartimento di Chirurgia, Centro
per il Trattamento dell'Obesità,
Fondazione Ospedale Maggiore
Policlinico MaRE IRCCS, Milano;

³UO Anatomia Patologica,
Ospedale San Paolo, Milano

Diabetes 2008;57:1355-62

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Sono state valutate espressione e regolazione del fattore di trascrizione FOXO1 in campioni ottenuti da biopsie epatiche di pazienti affetti da steatoepatite non alcolica, steatosi semplice e controlli sani, e i risultati sono stati correlati con il livello di insulino-resistenza epatica di questi soggetti nell'ipotesi che FOXO1 giochi un ruolo chiave nella patogenesi della steatoepatite non alcolica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) interessa il 20-34% della popolazione occidentale, rappresenta la manifestazione epatica della sindrome metabolica ed è caratterizzata da insulino-resistenza epatica e da dislipidemia pro-aterogena. Le manifestazioni metaboliche sono più severe quando la NAFLD è complicata da infiammazione (steatoepatite non alcolica, NASH) e spesso precedono lo sviluppo di diabete.

Il fattore di trascrizione FOXO1 media la regolazione dell'insulina sulla gluconeogenesi epatica controllando la trascrizione di fosfoenolpiruvato-carbossichinasi (PEPCK) e glucosio-6-fosfatasi (G6PC). Non era disponibile nessuno studio che correlasse l'attività di FOXO1 alla presenza di steatosi nell'uomo.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'espressione di PEPCK e G6PC è aumentata nella NASH rispetto al fegato normale pur in presenza di iperinsulinemia, e l'espressione di PEPCK correla con l'insulino-resistenza sistemica (HOMA-R). Parallelamente, l'espressione di FOXO1 aumenta progressivamente passando dal fegato normale, alla steatosi semplice e alla NASH, e, in presenza di stress ossidativo, FOXO1 è presente in forma attiva nei fegati con NASH. L'espressione di FOXO1 è modulata dal grado di steatosi e infiammazione epatica e dall'uso di farmaci insulino-sensibilizzanti, e correla con i suoi target PEPCK e G6PC e con l'HOMA-R.

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

Questi risultati supportano un possibile ruolo di FOXO1 nella patogenesi delle alterazioni metaboliche in pazienti con steatosi epatica, traslando risultati ottenuti finora in modelli animali in una situazione clinica estremamente frequente.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio dei meccanismi di regolazione dell'espressione di FOXO1 e dell'effetto della sua modulazione farmacologica nella steatosi epatica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La modificazione dello stile di vita rappresenta l'unica terapia finora disponibile per steatosi e NASH, ma è spesso inefficace. Lo studio della fisiopatologia potrebbe condurre allo sviluppo di terapie mirate a prevenire le complicanze epatiche, metaboliche e cardiovascolari a cui questi pazienti sono a rischio.