

La Ricerca in Italia

Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity

Pontioli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P, Luisi F, Perego L, Morabito A, Bressani Doldi S

Università di Milano, Ospedale "San Paolo", Ospedale "San Raffaele", Istituto "Sant' Ambrogio", Milano

Diabetes Care 2005;28:2703-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Offrire una possibilità terapeutica ai pazienti obesi con BMI > 40 kg/m², con e senza diabete e ipertensione arteriosa, basata su chirurgia bariatrica (diminuzione del volume dello stomaco) mini-invasiva (bendaggio gastrico per via laparoscopica).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto che vari approcci di chirurgia bariatrica possono ridurre la prevalenza del diabete e dell'ipertensione arteriosa; solo studi basati su interventi più invasivi (quali by-pass gastrico, gastroplastica verticale), demolitivi e non reversibili, avevano anche dimostrato la possibilità di prevenire diabete e ipertensione nei soggetti con grande obesità.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nei 4 anni seguenti l'intervento, il bendaggio gastrico ha dimostrato di prevenire, grazie a una diminuzione significativa e duratura del peso, la comparsa di diabete e di ipertensione; nei soggetti già affetti, la prevalenza delle due comorbidità si è rispettivamente ridotta del 45% e del 55%.

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

Qualunque sia l'approccio chirurgico per il tipo di pazienti (in cui è praticamente impossibile ottenere un calo significativo e duraturo del peso corporeo con altri mezzi dietetici e farmacologici), il calo di peso previene la comparsa di altre comorbidità, o porta alla loro scomparsa in un'alta percentuale di casi.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare nel lungo periodo gli effetti positivi della perdita di peso sulle complicanze cardiovascolari dell'obesità.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I pazienti di questo tipo dall'ausilio chirurgico possono trarre notevole giovamento alla perdita di peso.

Deletion of p66^{Shc} longevity gene protects against experimental diabetic glomerulopathy by preventing diabetes-induced oxidative stress

Menini S¹, Amadio L^{1,2}, Oddi G^{1,2}, Ricci C¹, Pesce C³, Pugliese F¹, Giorgio M⁴, Migliaccio E⁴, Pelicci PG⁴, Iacobini C^{1,2}, Pugliese G¹

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma;

² Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ³ DISTBIMO, Università di Genova; ⁴ Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Diabetes 2006;55:1642-50

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La ricerca si proponeva di verificare l'ipotesi che la delezione del gene codificante per la proteina p66^{Shc} fosse in grado di prevenire lo sviluppo della nefropatia diabetica sperimentale.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In precedenza, è stato dimostrato che la proteina p66^{Shc} gioca un ruolo centrale nei meccanismi molecolari che regolano l'apoptosi e più in generale il danno tissutale indotto dallo stress ossidativo, modulando sia i livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS) sia gli effetti dei ROS stessi sulla cascata pro-apoptotica. Topi *knockout* per questa proteina sono risultati altresì più longevi e resistenti al danno vascolare indotto da iperlipidemia, ischemia e ischemia-riperfusion e invecchiamento.

Sintesi dei risultati ottenuti

Topi *knockout* (KO) per p66^{Shc} e topi *wild type* (WT) coevi sono stati resi diabetici mediante streptozotocina e sacrificati 4 mesi dopo, insieme ai corrispondenti topi non diabetici. I topi KO diabetici hanno mostrato alterazioni funzionali e strutturali renali meno evidenti rispetto ai topi WT diabetici, oltre che una minore espressione glomerulare delle proteine della matrice e un mancato incremento del tasso di apoptosi soprattutto podocitario. Tutto ciò si accompagnava a un incremento minore o assente dei livelli circolanti e tissutali di *advanced glycation endproducts* (AGE) e degli indici di stress ossidativo.

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

Questo studio consente innanzitutto di confermare il ruolo dello stress ossidativo

nella patogenesi della nefropatia diabetica e, soprattutto, di far luce sul meccanismo molecolare alla base dello stress ossidativo indotto dal diabete, indicando il ruolo centrale di p66^{Shc}. Inoltre, esso suggerisce l'importanza dell'apoptosi podocitaria nello sviluppo di questa complicanza.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Ricerche ulteriori sull'argomento dovranno chiarire l'importanza relativa delle fonti citosoliche mitocondriale nella generazione di ROS nel diabete e soprattutto i rapporti fra queste e il ruolo che la proteina p66^{Shc} esercita a questo livello.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il nostro studio indica un possibile bersaglio per la ricerca farmacologica e fa luce sul meccanismo patogenetico alla base del danno renale nel diabete, presupposto fondamentale per l'individuazione di un trattamento efficace.

Epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) e aumentata incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da diabete tipo 2

Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G

Divisione di Medicina Generale e UO Diabetologia, Ospedale "Sacro Cuore - don G. Calabria", Negrar (VR)

Diabetes 2005;54:3541-6

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare se la presenza di NAFLD, diagnosticata con ecografia epatica, si associa a un'aumentata incidenza di malattia cardiovascolare in un'ampia coorte di diabetici tipo 2 ambulatoriali.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La NAFLD si associa frequentemente a obesità viscerale, insulino-resistenza e diabete tipo 2 ed è considerata tra le manifestazioni cliniche della sindrome metabolica. La NAFLD si associa a disfunzione endoteliale, aumentato spessore carotideo e maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare. I dati valutanti l'eventuale associazione della NAFLD con l'incidenza di malattia cardiovascolare erano pressoché assenti (o limitati a studi con piccoli campioni di pazienti).

Sintesi dei risultati ottenuti

I pazienti con diabete tipo 2 e NAFLD hanno un rischio moderatamente elevato (circa il doppio) di sviluppare futuri eventi cardiovascolari nel corso di 5 anni di follow-up rispetto ai diabetici senza NAFLD. Tale rischio risulta essere indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare classici, dal compenso glicemico, dalla durata di malattia diabetica, dagli enzimi epatici e dalla presenza delle varie componenti della sindrome metabolica.

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

La NAFLD risulta essere un significativo predittore di futuri eventi cardiovascolari indipendentemente dalla presenza di altri fattori confondenti, inclusa la presenza delle varie componenti della sindrome metabolica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Ulteriori studi sono necessari per confermare tali risultati e per verificare la loro estendibilità alla popolazione di pazienti non diabetici affetti da NAFLD.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questi risultati enfatizzano l'importanza di valutare in maniera approfondita il rischio cardiovascolare globale in tutti i pazienti diabetici affetti da NAFLD. Gli eventuali fattori di rischio concomitanti devono essere trattati aggressivamente.

Nel diabete di tipo 2 l'insulino-resistenza si associa a disfunzione endoteliale e infiammazione

Natali A¹, Toschi E¹, Baldeweg S², Ciociaro D¹, Favilla S¹, Saccà L³, Ferrannini E¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa; ² Department of

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Verificare se nei pazienti con diabete di tipo 2 la presenza di insulino-resistenza si associa a disfunzione endoteliale e/o alterazione degli indici di flogosi.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Le malattie caratterizzate da insulino-resistenza come il diabete, l'obesità e l'ipertensione mostrano anche depressione della vasodilatazione endotelio-mediata e persistente alterazione (di modesta entità) degli indici di flogosi. Le relazioni fisiopatologiche tra questi tre sistemi non sono note, ma se esistono e se sono rilevanti allora è necessario ritrovare una relazione continua, o almeno graduale, tra questi

Medicine, University College of London; ³ Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Cardiovascolari, Università "Federico II", Napoli

Diabetes 2006;55:1133-40

elementi anche all'interno di gruppi omogenei di individui in modo da eliminare il fattore di confondimento legato alla presenza della condizione patologica. Nei soggetti sani e negli ipertesi l'insulino-resistenza non si associa a disfunzione endoteliale, mentre nei soggetti obesi il *cluster* si osserva solo nell'obesità centrale e nei diabetici non ci sono studi.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nei soggetti con diabete mellito l'insulino-resistenza si associa a disfunzione sia endoteliale sia non endoteliale (delle cellule muscolari lisce), a una condizione di flogosi cronica di modesta entità e anche ad alterazione della fibrinolisi. Inoltre questa associazione è continua e solo in parte legata all'obesità e/o al grado di controllo metabolico.

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

I risultati di questo studio confermano innanzitutto che anche nei soggetti con diabete di tipo 2 il grado di sensibilità all'insulina risulta molto eterogeneo e suggeriscono che l'insulino-resistenza (di per sé, cioè indipendentemente dall'obesità e dall'iperglicemia) possa essere responsabile di significative alterazioni funzionali a livello vascolare e che inoltre possa indurre o quantomeno favorire l'attivazione dei processi che controllano la risposta infiammatoria.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

- 1) I meccanismi che legano l'insulino-resistenza alla disfunzione non endoteliale (delle cellule muscolari lisce).
- 2) Spiegare perché solo nel diabete l'insulino-resistenza sembra giocare un ruolo così rilevante nella disfunzione vascolare e nell'infiammazione.
- 3) Verificare se l'insulino-resistenza nei pazienti con diabete di tipo 2 è fattore di rischio per le complicanze vascolari.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Nel soggetto con diabete e probabile insulino-resistenza (obeso e/o iperteso e/o dislipidemico e/o sedentario) le misure di prevenzione cardiovascolare dovrebbero essere forse messe in atto con maggiore zelo e l'insulino-resistenza trattata mediante tutte le strategie a oggi disponibili.

Rapamycin and IL-10 treatment induces T regulatory type 1 cells (Tr1) that mediate antigen-specific transplantation tolerance

Battaglia M, Stabilini A, Draghici E, Gregori S, Mocchetti C, Bonifacio E, Roncarolo MG

Istituto "San Raffaele" Telethon per la Terapia Genica, Milano

Diabetes 2006;55:40-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stata valutata, in un modello animale, la capacità di due farmaci di bloccare il rigetto di isole pancreatiche allogene e di stabilire tolleranza immunologica antigene-specifica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Cellule T denominate regolatorie di tipo 1 (Tr1), che si generano in presenza di interleuchina 10 (IL-10) e che mantengono/ristabiliscono la tolleranza immunologica attraverso produzione di IL-10, sono state precedentemente descritte dal nostro gruppo. Tuttavia non era mai stato dimostrato che un trattamento farmacologico con IL-10 in associazione a un immunosoppressore usato per prevenire il rigetto d'organo (rapamicina) fosse in grado di indurre cellule Tr1 capaci di generare tolleranza *in vivo*.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio ha dimostrato che la somministrazione combinata di due farmaci, la rapamicina e l'IL-10, blocca il rigetto di isole pancreatiche allogene in un modello murino attraverso l'induzione di cellule Tr1 antigene-specifiche. L'aspetto innovativo consiste nel fatto che questo trattamento, somministrato per un periodo limitato dopo il trapianto, può poi essere interrotto senza che le isole pancreatiche vengano rigettate. La tolleranza al trapianto è mantenuta grazie alla produzione autocrina di IL-10 da parte delle cellule Tr1 indotte *in vivo*.

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

L'IL-10 è stata utilizzata in molti modelli preclinici di trapianto e autoimmunità con

risultati spesso controversi. Come molte altre citochine, l'IL-10 ha attività molteplici ed è sempre stato difficile sfruttarne solo le proprietà immunomodulatorie evitando quelle immunostimolanti. Il nostro studio ha permesso di definire che l'IL-10, se combinata con un farmaco che non inibisce l'attivazione dei linfociti, riesce a svolgere la sua azione immunomodulante grazie all'induzione di cellule Tr1 che a loro volta producono IL-10.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Il trattamento è stato testato in un modello animale in cui il diabete viene indotto sperimentalmente. Stiamo ora valutando se un trattamento basato su rapamicina + IL-10 possa anche bloccare il rigetto di isole pancreatiche allogeniche in un modello animale di diabete autoimmune spontaneo (i.e. topo NOD).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Un protocollo clinico in soggetti con diabete di tipo 1 trapiantati con isole pancreatiche allogeniche è al momento oggetto di studio e potrebbe iniziare a breve. Tuttavia, uno dei due farmaci da noi utilizzati, l'IL-10, non è più prodotto dalla casa farmaceutica che ne possiede l'esclusiva e pertanto non è al momento disponibile. Negli ultimi anni abbiamo ripetutamente richiesto la possibilità di accedere a questo farmaco per poter applicare il nostro protocollo direttamente sui pazienti. Speriamo quindi in un prossimo futuro di poter superare questo ostacolo e iniziare la sperimentazione clinica.

Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study

Cavalot F¹, Petrelli A², Traversa M¹, Bonomo K¹, Fiora E¹, Conti M¹, Anfossi G¹, Costa G², Trovati M¹

¹SCDU Malattie del Metabolismo e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino, Azienda Ospedaliera "San Luigi Gonzaga";
²Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Torino, Orbassano (TO)

J Clin Endocrinol Metab
2006;91:813-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio ha valutato se nel diabete di tipo 2 la glicemia postprandiale predice gli eventi cardiovascolari più della glicemia a digiuno e in modo differente nei due sessi.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto che nella popolazione generale la glicemia dopo carico orale di glucosio predice la mortalità cardiovascolare più della glicemia a digiuno. Peraltro, un solo studio aveva valutato l'impatto della glicemia postprandiale (e non post-carico!) sugli eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2, senza valutare le differenze legate al sesso.

Sintesi dei risultati ottenuti

In 529 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (284 uomini e 245 donne) in follow-up di cinque anni, abbiamo osservato – dopo correzione per tutti i fattori di rischio cardiovascolare noti – che l'unico parametro glicemico correlato con gli eventi cardiovascolari era la glicemia dopo il pranzo, con HR maggiore nelle donne (5,54; IC 1,45-21,20) rispetto agli uomini (2,12; IC 1,04-4,32) ($p < 0,01$).

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

Lo studio dimostra che nel diabete di tipo 2 la glicemia postprandiale, ma non quella a digiuno, è fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari, soprattutto nelle donne.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Pianificare studi di intervento per verificare se la riduzione della glicemia postprandiale riduce il rischio cardiovascolare.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Lo studio suggerisce di misurare e correggere la glicemia postprandiale nel diabete di tipo 2.

L'insulina attiva l'*hypoxia-inducible factor-1 α* in cellule muscolari lisce vascolari umane e di ratto attraverso la via della fosfatidil-inositolo-3-chinasi e la via della *mitogen-activated protein-kinase*: ridotto effetto negli stati di insulino-resistenza attribuibile a difetti del segnale insulinico

Doronzo G¹, Russo I¹, Mattiello L¹, Riganti C², Anfossi G¹, Trovati M¹

¹ SCU Malattie del Metabolismo e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino, Azienda Ospedaliera "San Luigi Gonzaga", Orbassano (TO); ² Dipartimento di Genetica, Biologia e Chimica Medica, Università di Torino

Diabetologia 2006;49:1049-63

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Per offrire una base molecolare alla ridotta formazione di circoli collaterali post-ischemici nell'obesità, abbiamo desiderato chiarire se l'insulina incrementa in cellule muscolari lisce vascolari (CMLV) aortiche la sintesi e l'attività dell'*hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α), molecola coinvolta nella sintesi del *vascular endothelial growth factor* (VEGF), e se questo effetto è ridotto in un modello animale di obesità, il ratto Zucker obeso.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Avevamo precedentemente dimostrato che l'insulina attiva sintesi e secrezione del VEGF in CMLV aortiche umane e di ratto Zucker magro mediante la cooperazione delle vie della fosfatidil-inositolo-3-chinasi (PI-3K) e della *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK) e che questo effetto è inibito nel ratto Zucker obeso.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo osservato che: a) in CMLV aortiche umane l'insulina incrementa la sintesi di HIF-1 α attraverso la cooperazione delle vie della PI-3K e della MAPK; b) questo effetto è presente nelle CMLV di ratto Zucker magro e ridotto nelle CMLV di ratto Zucker obeso; c) nelle CMLV di ratto Zucker obeso esiste una riduzione del segnale insulinico in entrambe le vie.

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

Lo studio ha dimostrato che la ridotta azione insulinica sul VEGF nelle CMLV nel ratto Zucker obeso è attribuibile a una ridotta azione insulinica sulla sintesi di HIF e che in CMLV coltivate *in vitro* entrambe le vie del segnale insulinico sono ridotte, contraddicendo l'ipotesi di una selettiva riduzione della via della PI-3K.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verificare se in CMLV umane di soggetti obesi l'azione insulinica sulla via HIF/VEGF è attenuata e l'attivazione di entrambe le vie del segnale insulinico (PI-3K e MAPK) è ridotta.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Una migliore comprensione degli effetti dell'obesità e dell'insulino-resistenza sui meccanismi che regolano angiogenesi e vasculogenesi, e sono altresì implicati nella formazione di circoli collaterali.