

La Ricerca in Italia

Valutazione di marker di polineuropatia in pazienti diabetici di tipo 1 trapiantati di rene: effetto del trapianto di isole

Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, De Toni Franceschini L, Petrelli A, Menini S, Boneschi FM, Ferrari S, Pugliese G, Maffi P, Comi G, Secchi A

Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; Harvard Medical School, Boston

Diabetes Care 2007;30:3063-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La nostra ricerca è stata rivolta a valutare due aspetti importanti della diabetologia moderna. Il primo aspetto è se il trapianto di isole pancreatiche, nonostante la presenza di immunosoppressione, sia in grado di bloccare lo sviluppo delle complicanze diabetiche degenerative. In secondo luogo abbiamo valutato l'ineluttabilità delle complicanze diabetiche e in particolare della neuropatia periferica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

A oggi soltanto il trapianto di pancreas *in toto* si è dimostrato in grado di bloccare lo sviluppo della polineuropatia periferica. Basti ricordare i due lavori: Kennedy W et al. NEJM 1990 e Martinenghi S et al. Diabetologia 1997.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo score NCV (*nerve conduction velocity*), un indice fedele della funzione delle fibre nervose, migliorava nei pazienti con isole funzionanti a 4 anni dal trapianto e si stabilizzava 2 anni dopo. Al contrario, nel gruppo con isole non funzionanti questo non si verificava. I livelli di espressione di AGE e RAGE nei vasa nervorum e nelle fibre nervose risultava ridotto nei pazienti con fibre funzionanti.

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

I risultati ottenuti hanno tra l'altro consentito di identificare un potenziale target terapeutico (RAGE) che risulta up-regolato nelle terminazioni nervose di pazienti iperglicemici per il funzionamento del trapianto. Al contrario in pazienti con isole funzionanti RAGE veniva down-modulato.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Tra le prospettive future vi è sicuramente la possibilità di eseguire un trial controllato, specie in pazienti di tipo 1 che non abbiano ancora subito il trapianto di rene, per valutare anche in pazienti che altrimenti non farebbero immunosoppressione gli eventuali benefici della terapia sostitutiva insulinare.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Tra le ricadute vorrei segnalare la possibilità di aumentare le indicazioni per il trapianto di isole pancreatiche e in generale di ogni terapia sostitutiva beta-cellulare.

Relazione tra grasso viscerale/epatico e insulino-resistenza epatica in soggetti non diabetici e diabetici di tipo 2

Gastaldelli A^{1,2}, Cusi K¹, Pettiti M², Hardies J¹, Miyazaki Y¹, Berria R^{1,3}, Buzzigoli E², Sironi AM², Cersosimo E¹, Ferrannini E^{1,4}, De Fronzo RA¹

¹Division of Diabetes, the Department of Medicine, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas; ²Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa; ³Obstetrics-Gynecology Department, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; ⁴Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

Gastroenterology 2007;133:496-506

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Abbiamo esaminato il ruolo dell'accumulo di grasso addominale (sia viscerale sia epatico) nello sviluppo di insulino-resistenza epatica e nell'aumento della produzione epatica di glucosio, in particolare della gluconeogenesi, in soggetti normo-tolleranti e con diabete di tipo 2 (T2DM), obesi e non obesi.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Soggetti obesi e/o con diabete di tipo 2 (T2DM) presentano elevata gluconeogenesi che si traduce in elevata produzione epatica di glucosio (EGP) quando il meccanismo di autoregolazione epatica è alterato. L'accumulo di grasso viscerale ed epatico sono stati associati con la resistenza all'azione dell'insulina (principalmente nel muscolo) nel soggetto sia obeso sia diabetico. Non era nota la relazione tra gluconeogenesi, grasso viscerale, grasso epatico e insulino-resistenza epatica.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'accumulo di grasso viscerale e intraepatico sono risultati tra loro fortemente correlati. Entrambi aumentano proporzionalmente al grado di obesità (BMI). Tuttavia i soggetti diabetici, anche se magri, presentavano steatosi epatica superiore al 5% (limite di normalità) e circa un 25% aveva anche gli enzimi epatici alterati (presenza di *non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Per quanto riguarda l'insulino-resistenza epatica, aumenta proporzionalmente all'accumulo di grasso sia intraepatico (LF) sia viscerale (VF), ma è indipendente dalla dimensione del deposito di grasso sottocutaneo (SC). Sia i sogget-

ti con VF che LF erano insulino-resistenti anche a livello muscolare. Il grasso viscerale contribuisce alla produzione epatica di glucosio (EGP) a digiuno; in particolare la quota derivante dalla gluconeogenesi aumenta in proporzione al VF e si associa a un'alterazione dell'effetto dell'insulina sia sul fegato, in quanto durante infusione di insulina la EGP non viene inibita, sia sul tessuto adiposo in quanto non viene soppressa la lipolisi. La presenza di steatosi è anch'essa associata a una mancata inibizione della EGP e della lipolisi durante infusione di insulina, ma non è associata all'aumento di EGP a digiuno né alla gluconeogenesi. Un'ulteriore importante risultato di questo studio è stato quello di osservare che nei soggetti con steatosi epatica, l'iperinsulinemia era dovuta principalmente a una ridotta clearance epatica dell'insulina secreta dal pancreas.

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

I risultati di questo studio indicano che il legame tra insulino-resistenza e steatosi epatica è dovuto a un aumento dei grassi che arrivano al fegato. Questi derivano sia dalla lipolisi del tessuto adiposo sia da un aumentato introito calorico.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio dei meccanismi cellulari che determinano l'accumulo di grasso a livello viscerale e intraepatico, e l'influenza del tipo di dieta.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Poiché il grasso viscerale è associato a un aumento della circonferenza vita, la misura di quest'ultima diventa essenziale per individuare i soggetti a rischio di sviluppo di malattie a carattere metabolico. L'aumentata circonferenza vita e un'alterazione degli enzimi epatici indicano di per sé la presenza di steatosi epatica.

Il C3 sierico è un marker infiammatorio di insulino-resistenza più forte della proteina C reattiva, del numero dei leucociti e della velocità di eritrosedimentazione: studio comparativo in una popolazione anziana

Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, Cavrini G, Dapporto S, Ligabue A, Ludovico C, Magalotti D, Poggiopollini G, Zoli M, per il Pianoro Study Group

Dipartimento di Medicina Interna, Cardioangiologia, Epatologia dell'Università di Bologna

Diabetes Care 2007;30:2362-8

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

I pazienti con insulino-resistenza, sindrome metabolica e diabete presentano spesso indici di flogosi alterati. Non è chiaro peraltro se tali indici siano del tutto equivalenti fra loro o se qualcuno svolga un ruolo preminente.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Recentemente Engström e coll. hanno dimostrato la superiorità del C3 sierico rispetto a fibrinogeno, aptoglobina, orosomucoide, α_1 -antitripsina, ceruloplasmina e C4, nel prevedere lo sviluppo di insulino-resistenza e di nuovi casi di diabete. In questo studio il C3 è stato confrontato con i marker infiammatori più comuni: proteina C reattiva (PCR), leucocitosi e VES.

Sintesi dei risultati ottenuti

È stata esaminata trasversalmente una popolazione anziana (n. = 990, età 65-91 anni). In analisi multivariata il C3 era il parametro più fortemente associato con l'indice HOMA di insulino-resistenza ($r^2 = 0,049$, $p < 0,0001$). Seguivano colesterolo totale (associazione inversa, $r^2 = 0,026$), circonferenza vita ($r^2 = 0,023$), trigliceridi ($r^2 = 0,022$) e steatosi epatica (valutazione ecografica, $r^2 = 0,021$).

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

Il C3 conferma il suo ruolo preminente nell'insulino-resistenza rispetto agli altri marker infiammatori e anche rispetto ai tradizionali componenti della sindrome metabolica. Il C3 può riflettere il blocco dei recettori insulinici indotto dalle citochine infiammatorie (TNF α , IL-6) provenienti principalmente dal tessuto adiposo, ma può anche riflettere l'azione insulino-simile del suo frammento di attivazione, il C3a desArg (o *acylation stimulating protein*, ASP).

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Confrontare il C3 con citochine infiammatorie e adipochine (specie TNF α , IL-6 e adiponectina) come determinanti infiammatori dell'insulino-resistenza.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Un valore di C3 nel terzile alto (≥ 137 mg/dl) indica un rischio aumentato di sindrome metabolica e diabete.

Ped/pea-15 regola la secrezione insulinica indotta dal glucosio deprimendo l'espressione dei canali del potassio nelle beta-celle pancreatiche

Miele C¹, Raciti GA¹, Cassese A¹, Romano C¹, Giacco F¹, Oriente F¹, Paturzo F¹, Andreozzi F², Zabatta A³, Troncone G³, Bosch F⁴, Pujol A⁴, Chneiweiss H⁵, Formisano P¹, Beguinot F¹

¹Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare & Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Catanzaro "Magna Graecia"; ³Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; ⁴Center of Animal Biotechnology and Gene Therapy and Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Veterinary Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; ⁵INSERM U752, University Paris5 "René Descartes"

Diabetes 2007;56:622-33

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stato valutato il ruolo della sovraespressione del gene *ped/pea-15* (*ped*) nella regolazione della secrezione insulinica in topi transgenici sovraesprimenti *ped* selettivamente nelle cellule beta pancreatiche allo scopo di verificare il ruolo di *ped* nello sviluppo di alterazioni beta-cellulari tipiche del diabete di tipo 2 (DM2).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La sovraespressione di *ped* è un difetto comune in pazienti con DM2. *Ped*, infatti, è sovraespressa nei fibroblasti, nel tessuto adiposo e muscolare scheletrico e nelle cellule del sangue di pazienti con DM2. Inoltre, topi sovraesprimenti ubiquitariamente *ped* sono insulino-resistenti, hanno un'alterata secrezione insulinica e sviluppano diabete dopo dieta grassa.

Sintesi dei risultati ottenuti

La sovraespressione di *ped*, inibendo l'attivazione della proteina chinasi C ζ (PKC ζ), causa una riduzione dell'espressione del fattore trascrizionale *Foxa2*. Ciò determina una ridotta espressione delle subunità del canale del potassio ATP-sensibili, *Sur1* e *Kir6.2*, e la conseguente inibizione della secrezione insulinica indotta dal glucosio. Inoltre, tale difetto di per sé è sufficiente ad alterare la tolleranza al glucosio nel topo transgenico.

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

I dati di questo studio confermano il coinvolgimento della sovraespressione di *ped* nella patogenesi del DM2. Inoltre, *ped* rappresenta uno dei pochi geni la cui sovraespressione è causa tanto di insulino-resistenza quanto di alterazione della secrezione insulinica indotta dal glucosio.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verrà condotto uno studio dei meccanismi d'azione di *ped* sui tessuti bersaglio dell'azione insulinica mediante la generazione di topi transgenici per *ped* tessuto-specifici.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Ped può rappresentare un nuovo target farmacologico per la cura del DM2. Infatti, la generazione di molecole bloccanti l'azione di *ped* o che ne regolino l'espressione migliora la tolleranza al glucosio agendo sia sulla sensibilità all'insulina sia sulla sua secrezione.

Valutazione quinquennale dell'impatto di un'iniziativa di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza diabetologica implementata da una rete di servizi di diabetologia

CLUB DIABETE SICILI@ –
Consorzio Mario Negri Sud

Diabetes Care 2008;31:57-62

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio ha valutato l'impatto di un'iniziativa di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza diabetologica, implementata da una rete di 22 servizi di diabetologia siciliani. I servizi utilizzavano una stessa cartella clinica informatizzata, che consentiva l'estrazione automatica dei dati necessari per la descrizione dei profili di cura. I dati sono stati analizzati centralmente in forma anonima e discussi con i partecipanti una volta all'anno per 5 anni. La performance dei singoli centri è stata valutata prendendo come punto di riferimento i centri che presentavano i migliori profili assistenziali (*best performers*).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Numerosi organismi e società scientifiche hanno identificato indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica. Non era tuttavia chiaro in che misura la descrizione periodica dei profili assistenziali utilizzando tali indicatori e la loro discussione con gli operatori sanitari fossero in grado di indurre miglioramenti nell'assistenza erogata.

Sintesi dei risultati ottenuti

Durante un periodo di 5 anni 26.782 pazienti hanno avuto accesso alle strutture partecipanti. Nel corso degli anni sono stati documentati sostanziali miglioramenti per quanto riguarda il monitoraggio di HbA_{1c}, pressione arteriosa, profilo lipidico e microalbuminuria. La percentuale di soggetti con HbA_{1c} \leq 7% è cresciuta del 16%, la quota di pazienti con valori pressori \leq 130/85 mmHg è aumentata del 10,7%, mentre quella di soggetti con colesterolo LDL $<$ 100 mg/dl è passata dal 19,4% al 44,1%. È stata documentata inoltre una crescita progressiva nell'utilizzo di statine, farmaci antipertensivi e aspirina.

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

Questo studio dimostra che la descrizione periodica dei profili assistenziali, utilizzando indicatori condivisi, e confrontando la pratica di ogni centro con quella dei *best performers*, rappresenta per i servizi di diabetologia un importante strumento di miglioramento della propria pratica clinica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

L'esperienza dei centri siciliani è attualmente estesa, nell'ambito dell'iniziativa "Annali AMD", a oltre 90 servizi di diabetologia in tutta Italia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

L'intero studio documenta la ricaduta sulla normale pratica clinica di iniziative rivolte alla valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica. Tali iniziative consentono di ridurre il divario fra le evidenze scientifiche disponibili e la loro reale applicazione nella pratica.

Farmacocinetica e farmacodinamica degli analoghi insulini glargine e detemir allo *steady-state* nel diabete mellito di tipo 1: uno studio randomizzato, in doppio cieco e crossover

Porcellati F¹, Rossetti P¹, Busciantella Ricci N¹, Marzotti S¹, Lucidi P¹, Luzio S², Owens DR², Bolli GB¹, Fanelli CG¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Università di Perugia; ²Diabetes Research Unit, Cardiff University Medical School, Llandough Hospital, Penarth Wales, UK

Diabetes Care 2007;30:2447-52

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Sono state paragonate le caratteristiche di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) dei due analoghi dell'insulina ad azione ritardo glargine (GLA) e detemir (DET), nel diabete mellito di tipo 1 (T1DM), in uno studio randomizzato, crossover, in doppio cieco con la tecnica del clamp euglicemico. La glicemia plasmatica (PG) veniva clampata a 100 mg/dl, per 24 h dopo la somministrazione sc di 0,35 U/kg di GLA o 0,35 U/kg di DET. L'endpoint primario era la fine di azione: momento in cui PG superava i 150 mg/dl in assenza di infusione di glucosio. Lo studio veniva sospeso quando PG superava i 180 mg/dl.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Le caratteristiche di PK-PD degli analoghi glargina e detemir mostrano una durata d'azione maggiore, e un picco di attività ridotto rispetto all'insulina NPH. Per questo nel T1DM non dovrebbe essere più usata l'insulina NPH, ma solo gli analoghi ritardo. Gli studi finora eseguiti hanno esaminato ciascuno dei due analoghi singolarmente vs NPH, non i due analoghi in un confronto diretto fra loro, negli stessi soggetti con T1DM.

Sintesi dei risultati ottenuti

Con glargine, PG rimaneva al target del clamp per tutta la durata dello studio (103 ± 3,6 mg/dl). Al contrario PG saliva progressivamente dopo 12 h con detemir e solo 8 dei 24 soggetti (33%) completavano lo studio con PG < 180 mg/dl. L'infusione di glucosio richiesta per clampare la glicemia al target, era sovrapponibile durante le prime 12 ore del clamp, di seguito si riduceva più rapidamente con detemir. La durata di azione (mediana) risultava di 24 e 17,5 h per glargine e detemir, rispettivamente (p < 0,001).

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

Unità nominali uguali di glargine e detemir mostrano caratteristiche di PK e PD profondamente diverse, nel diabete mellito di tipo 1 allo *steady state*. La potenza biologica di glargine è superiore e la sua durata di azione è maggiore rispetto a detemir. Tuttavia l'effetto glucodinamico delle due insuline è sovrapponibile nelle prime 12 ore.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare le caratteristiche di PK-PD di glargine e detemir nel diabete mellito di tipo 2.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Glargine e detemir sono insuline basali superiori a NPH e dovrebbero sostituire NPH nella terapia del T1DM. Tuttavia, glargine e detemir sono insuline diverse che richiedono una strategia di utilizzo diversa: glargine è un'insulina da 24 ore e deve essere somministrata una sola volta al giorno. Invece, nella maggior parte dei casi di T1DM, detemir ha una durata d'azione inferiore a 24 ore e richiede la somministrazione ogni 12 ore. Se utilizzate con questi criteri, le due insuline analogo ritardo basali possono dar luogo a un effetto farmacodinamico equivalente.

Il sistema cannabinoide endogeno stimola l'uptake di glucosio nelle cellule adipose umane attraverso meccanismi dipendenti dal calcio e dalla PI3-kinasi

Pagano C¹, Pilon C¹, Calcagno A¹, Urbanet R¹, Rossato M¹, Milan G¹, Bianchi K³, Rizzuto R³, Bernante P², Federspil G¹, Vettor R¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e ²Istituto di Patologia Chirurgica, Università di Padova;

³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4810-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Sono stati studiati gli effetti degli endocannabinoidi (EC) sulla captazione di glucosio da parte di adipociti umani ed è stata studiata la disregolazione del sistema EC in diversi depositi adiposi nell'obesità.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Gli effetti degli EC erano stati studiati prevalentemente in modelli animali e non erano noti studi sul metabolismo adipocitario nell'uomo.

Sintesi dei risultati

L'attivazione del recettore CB1 negli adipociti umani stimola l'uptake di glucosio attraverso un meccanismo dipendente dal flusso di calcio attraverso la membrana plasmatica e dall'attività della PI3-kinasi. Inoltre la disregolazione del sistema EC nel tessuto adiposo è tessuto-specifica. Infatti è up-regolato nel tessuto adiposo troncolare (viscerale e sottocutaneo) mentre è down-regolato nel tessuto adiposo sottocutaneo gluteo-femorale.

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

È stato dimostrato, per la prima volta, un effetto simile all'insulina da parte degli EC sugli adipociti umani.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Migliorare la comprensione dei meccanismi periferici attraverso cui il sistema endocannabinoide partecipa alla regolazione dell'adipogenesi e del bilancio energetico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati di questo studio sostengono un effetto del rimonabant, farmaco registrato in Europa per la cura dell'obesità, nell'inibire l'espansione del tessuto adiposo non solo attraverso un'azione sull'ipotalamo, ma anche con meccanismi diretti sull'adipogenesi.

Confronto tra stent a rilascio di sirolimus e di paclitaxel impiantati nello stesso paziente diabetico con lesioni coronariche multiple

Tomai F¹, Reimers B², De Luca L¹, Galassi AR³, Gaspardone A⁴, Ghini AS¹, Ferrero V⁵, Favero L², Giofrè G⁴, Prati F⁶, Tamburino C³, Ribichini F⁵

¹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Divisione di Cardiologia, European Hospital, Roma; ²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale di Mirano, Mirano;

³Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania;

⁴Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Eugenio, Roma; ⁵Istituto di Cardiologia, Università di Verona;

⁶Servizio di Cateterismo Cardiaco, Ospedale S. Giovanni, Roma

Diabetes Care 2008;31:15-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Abbiamo confrontato in uno studio testa a testa gli stent a rilascio di sirolimus con quelli a rilascio di paclitaxel impiantati nello stesso paziente diabetico con lesioni coronariche multiple (randomizzando per vaso e sede della lesione), al fine di valutarne l'efficacia in termini di *late lumen loss* (LLL), un parametro angiografico direttamente correlato alla restenosi coronarica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Diversi studi clinici randomizzati e metanalisi hanno dimostrato che sia gli stent a rilascio di sirolimus sia quelli a rilascio di paclitaxel riducono significativamente il fenomeno della restenosi coronarica rispetto agli stent convenzionali nei pazienti diabetici. Rimaneva ancora controverso se gli stent a rilascio di sirolimus fossero egualmente efficaci nella prevenzione della restenosi rispetto agli stent medicati al paclitaxel in questa popolazione ad alto rischio.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le lesioni coronariche trattate con stent a rilascio di sirolimus presentavano una LLL significativamente ridotta rispetto agli stent a rilascio di paclitaxel. Inoltre, all'analisi multivariata il tipo di stent impiantato era l'unico predittore indipendente di LLL intra-stent.

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

Per la prima volta con questo studio si è dimostrata una superiorità dello stent a rilascio di sirolimus in termini di restenosi nel paziente diabetico, oviando a variabili individuali multiple, come l'infiammazione sistemica, il controllo glicemico, i livelli plasmatici di insulina, lo stato protrombotico, il tipo e la risposta alla terapia farmacologica, che possono essere responsabili dell'iperplasia neointimale dopo impianto intracoronarico di stent.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio testa a testa tra stent a rilascio di sirolimus e stent medicati di nuova generazione.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questo studio ha fornito evidenze utili e inequivocabili per la prevenzione della restenosi coronarica nei pazienti diabetici.

Rapamicina in monoterapia in pazienti diabetici di tipo 1 modifica le cellule T regolatorie CD4+ CD25+ FOXP3+

Monti P¹, Scirpoli M¹, Maffi P², Piemonti L¹, Secchi A², Bonifacio E^{1,3}, Roncarolo M-G^{4,5}, Battaglia M^{4,6}

¹Telethon-JDRF Centro per il Trapianto delle Beta-Cellule, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ²Dipartimento di Medicina, Unità dei Trapianti, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ³Center for Regenerative Therapies-Dresden, Dresden University of Technology, Dresden, Germania; ⁴San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET), Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ⁵Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁶San Raffaele Diabetes Research Institute (HSR-DRI), Milano

Diabetes 2008;57:2341-7

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stato valutato l'effetto immunomodulante di un farmaco (rapamicina) somministrato come monoterapia a pazienti affetti da diabete di tipo 1 prima di sottoporsi a trapianto di isole pancreatiche.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Nostri studi precedenti hanno dimostrato che rapamicina è in grado di espandere *in vitro* una popolazione di linfociti T a nota azione regolatoria (cellule Treg) isolati sia da soggetti sani sia da individui affetti da diabete di tipo 1 (T1D). Era però ancora ignoto se rapamicina avesse la stessa capacità immunomodulante *in vivo* in pazienti affetti da T1D.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio ha dimostrato che rapamicina, somministrata come monoterapia a pazienti con T1D di lunga durata, conferisce alle cellule Treg circolanti una capacità immunomodulante superiore rispetto a quella prima della terapia. L'aspetto innovativo consiste nel fatto che rapamicina viene comunemente considerata un farmaco immunosoppressore mentre i nostri dati dimostrano che essa ha anche la capacità di stimolare una risposta regolatoria da parte del sistema immunitario.

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

Rapamicina è un farmaco comunemente utilizzato come immunosoppressore per evitare il rigetto d'organo dopo trapianto. Indurre una immunosoppressione generalizzata in pazienti trapiantati è una strategia sicuramente efficace, ma la terapia deve essere continuamente somministrata per evitare il rigetto d'organo con la conseguente comparsa di indesiderati effetti collaterali. L'induzione di tolleranza immunologica dopo trapianto è di gran lunga auspicabile rispetto a uno stato generalizzato di immunosoppressione. Il nostro studio ha permesso di definire che rapamicina non ha solo proprietà immunosoppressive, ma anche immunomodulatorie perché migliora la funzione regolatrice delle cellule Treg *in vivo*.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Nuovi studi sono attualmente in corso per definire i meccanismi molecolari mediante i quali rapamicina promuove l'induzione di tolleranza immunologica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I nostri dati hanno confermato l'utilità di trattare pazienti diabetici con rapamicina prima di ricevere un trapianto di isole pancreatiche e supportano l'utilizzo di questo farmaco come immunomodulante.

Sette mutazioni del gene umano dell'insulina responsabili dell'insorgenza del diabete mellito neonatale/infantile

Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, Monciotti C, Toni S, Pedersen O, Hansen T,

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

A individuare la causa genetica e il meccanismo di malattia di una particolare forma di diabete con insorgenza nei primi sei mesi di vita e differente dal diabete di tipo 1a (autoimmune).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il cosiddetto diabete neonatale permanente (PNDM), la cui età di esordio in realtà si estende fino ai 6 mesi di vita e oltre, ben al di là del periodo neonatale strettamente inteso (1° mese di vita) è causato da mutazioni in numerosi geni; tra questi,

Pesavento R, Cadario F, Federici G, Ghirri P, Arvan P, Iafusco D, Barbetti F

Laboratorio di Endocrinologia e Metabolismo Molecolare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma; Fondazione Parco Biomedico S. Raffaele, Roma; Divisione di Metabolismo, Endocrinologia e Diabete, Università del Michigan, USA

J Clin Invest 2008;118:2148-56

le mutazioni eterozigoti e dominanti nei geni codificanti le due subunità del canale del potassio ATP sensibile (K_{ATP}) della beta-cellula pancreatica KCNJ11/Kir6.2 e ABCC8/SUR1. Questi due geni insieme giustificano circa il 60-65% dei casi italiani (20 casi con una mutazione KCNJ11 diagnosticati in Italia presso il laboratorio del Parco Scientifico S. Raffaele di Roma) e circa un 40-50% dei casi riportati nella casistica internazionale. Mutazioni in altri geni (per esempio: glucocinasi/GCK) sono estremamente rare in Italia (1 caso diagnosticato nel nostro laboratorio) in quanto recessive e riscontrabili più frequentemente nelle popolazioni ad alto tasso di consanguineità. Una certa quota dei casi con diabete a insorgenza neonatale/infantile vedono poi associati difetti in altri organi/apparati (per esempio difetti dello sviluppo motorio/intellettivo in una quota dei soggetti con mutazioni KCNJ11 o ABCC8) mentre circa il 50% dei casi mostra diabete isolato.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo esplorato il gene che codifica l'insulina nei pazienti italiani negativi per la ricerca di mutazioni in KCNJ11. Abbiamo riscontrato che la metà dei casi (e in 24% del totale della casistica italiana da noi esaminata) era portatore di una mutazione del gene dell'insulina. Tutte le mutazioni (dominanti) determinavano la formazione di una insulina con difetti strutturali gravi. Sul piano del meccanismo di malattia, poiché è risaputo che le mutazioni del gene dell'insulina che *non* comportino difetti strutturali gravi hanno un effetto modesto sul metabolismo glucidico, siamo riusciti a dimostrare che le mutazioni che – al contrario – causano il diabete neonatale/infantile hanno un effetto così severo perché vengono a determinare l'apoptosi (morte cellulare programmata) della beta-cellula pancreatica.

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

I nostri risultati hanno permesso di acclarare la causa genetica del diabete in un quarto della casistica italiana con diabete neonatale/infantile, anche in casi ad andamento familiare (autosomico dominante). I nostri studi hanno inoltre dimostrato un nuovo meccanismo di malattia mai precedentemente illustrato come causa di diabete isolato nell'uomo e hanno evidenziato le caratteristiche cliniche che permettono di distinguere questa forma da quella da mutazioni in KCNJ11.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sul piano clinico, rimane da stabilire se vi siano terapie che possano essere di supporto all'insulina in questi pazienti. Sul piano strettamente sperimentale molti aspetti devono ancora essere approfonditi sul piano dei fini meccanismi biochimico/molecolari alla base dell'apoptosi indotta da queste mutazioni con effetto "proteotossico".

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il diabete neonatale/infantile ha un'incidenza in Italia di circa 1:140.000 nati vivi ed è quindi una condizione estremamente rara. Tuttavia la possibilità di pervenire a una diagnosi molecolare precisa di questo sottotipo di diabete ha consentito di trasferire con successo i casi con mutazioni in KCNJ11 e ABCC8 dall'insulina a una terapia a base di sulfoniluree (anche in lattanti) con miglioramento sostanziale sia della qualità di vita sia – meno intuibile – del controllo metabolico.

Sindrome metabolica e alterazioni vascolari in soggetti normotesi a rischio di diabete mellito

Ghiadoni L¹, Penno G², Giannarelli C¹, Plantinga Y¹, Bernardini M¹, Pucci L², Miccoli R², Taddei S¹, Salvetti A¹, Del Prato S²

¹Dipartimento di Medicina Interna;

²Dipartimento di Endocrinologia

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la presenza di alterazioni vascolari precoci associate alla sindrome metabolica (SM) in pazienti normotesi a rischio di sviluppare diabete mellito.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'ipertensione arteriosa e il diabete mellito sono caratterizzate dalla presenza di alterazioni vascolari quali la disfunzione endoteliale e la rigidità arteriosa, che predispongono all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari. È stato suggerito che la sindrome metabolica si possa associare a tale alterazioni anche in assenza di ipertensione o diabete franchi.

e Metabolismo,
Università di Pisa

Hypertension 2008;51;440-5

Sintesi dei risultati ottenuti

La SM è risultata associata con un'alterazione selettiva della rigidità arteriosa (*pulse wave velocity* aortica) in soggetti giovani, normotesi, a rischio di sviluppare diabete mellito. Tra le componenti della SM, la rigidità arteriosa è negativamente influenzata soltanto dagli elevati valori di pressione arteriosa. Questi ultimi influenzano negativamente anche la funzione endoteliale.

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

I soggetti a rischio di sviluppare diabete mellito per familiarità, presenza di obesità ed elevata glicemia a digiuno, seppur normotesi, presentano disfunzione endoteliale, presentano un'aumentata rigidità arteriosa, soltanto quando sono presenti i criteri clinici della SM.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio di interventi terapeutici non farmacologici ed eventualmente farmacologici per la regressione delle alterazioni vascolari descritte.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

L'obesità e la sindrome metabolica sono in crescente aumento nella popolazione giovane adulta. È necessario riconoscere segni iniziali di impegno d'organo per impostare un più aggressivo trattamento per impedire la progressione verso gli eventi clinici.

La delezione del gene codificante per la proteina p66^{Shc} protegge i topi dallo sviluppo di glomerulopatia indotta dagli AGE attraverso la prevenzione del danno tessutale causato dallo stress ossidativo e dall'ulteriore accumulo di AGE

Menini S¹, Iacobini C¹, Ricci C¹, Oddi G¹, Pesce C², Pugliese F¹, Block K³, Abboud HE³, Giorgio M⁴, Migliaccio E⁴, Pellicci PG⁴, Pugliese G¹

¹Dipartimento delle Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma; ²Distbimo, Università di Genova, Genova; ³Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA; ⁴Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Diabetologia 2007;50:1997-2007

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 del danno renale indotto dagli AGE attraverso l'attenuazione dello stress ossidativo da questi causato.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Gli AGE sono stati implicati nella genesi della nefropatia che complica il diabete e altre malattie correlate all'età, in cui gli AGE sembrano giocare un ruolo rilevante. Gli AGE sono generati in condizioni di stress ossidativo e a loro volta inducono la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) con conseguente attivazione di vie di segnale che conducono al danno tessutale e all'ulteriore accumulo di AGE. La produzione di ROS è regolata da p66^{Shc}, la cui delezione protegge dal danno d'organo associato a invecchiamento, diabete, dislipidemia e ischemia-riperfusionne proprio attraverso la prevenzione dello stress ossidativo.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le alterazioni funzionali e strutturali renali indotte dall'iniezione giornaliera di AGE per 10 settimane erano presenti in misura lieve o affatto in topi *knockout* per p66^{Shc}. Questi ultimi mostravano anche livelli ridotti di AGE e stress ossidativo sistemico e tessutale renale, compresa una diminuita espressione di NAD(P)H ossidasi. Risultati simili si sono osservati in cellule mesangiali isolate da topi *knockout* e *wild type* ed esposte ad AGE.

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

Questi dati hanno dimostrato che p66^{Shc} partecipa alla genesi del danno renale indotto da AGE mediante attenuazione degli eventi ossidativi da questi indotti, inclusa l'espressione di NAD(P)H ossidasi, e, per converso, lo stress ossidativo ha un ruolo centrale nello sviluppo della patologia renale associata a condizioni caratterizzate da elevati livelli di AGE.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Identificare i meccanismi di regolazione dell'espressione di p66^{Shc} che possano essere modulati farmacologicamente.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non vi sono al momento ricadute cliniche di questo studio, in quanto non sono ancora disponibili interventi farmacologici in grado di interferire con questa proteina.