

La Ricerca in Italia

Una variante genetica del *PTPN22* 1858T si associa a una funzione beta-cellulare ridotta e a un peggior controllo metabolico nei pazienti con diabete mellito di tipo 1

Petrone A¹, Spoletini M¹, Zampetti S¹, Capizzi M¹, Zavarella S¹, Osborn J², Pozzilli P³, Buzzetti R¹ per il Gruppo di Studio IMDIAB⁴

¹Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università

“Sapienza” Polo Pontino, Roma;

²Dipartimento di Igiene pubblica, Università “Sapienza” Roma;

³Centre of Diabetes and Metabolic Medicine, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary, London, UK;

⁴Endocrinologia, Università “Campus Bio-Medico” Roma

Diabetes Care 2008;31:1214-8

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Abbiamo valutato l'influenza della variante C1858T del gene *PTPN22* sulla funzione beta-cellulare in soggetti diabetici di tipo 1, attraverso la misurazione dei livelli di C-peptide dal momento della diagnosi di malattia per 12 mesi di follow-up.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2*) è un gene inibitore dell'attivazione T cellulare, la cui variante C1858T è stata trovata in associazione con il diabete di tipo 1. Questo studio è stato disegnato per verificare se questa variante possa influenzare nel tempo la funzione beta-cellulare.

Sintesi dei risultati ottenuti

I livelli di C-peptide a digiuno erano significativamente più bassi e i livelli di HbA_{1c} significativamente più elevati nei soggetti eterozigoti e omozigoti per la mutazione del gene *PTPN22* rispetto ai soggetti omozigoti *wilde type* dal momento della diagnosi e per tutti i 12 mesi di follow-up con terapia insulinica intensiva.

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

Il presente studio ha quantificato la diminuzione della riserva beta-cellulare nel tempo attraverso la misurazione del C-peptide.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Una migliore identificazione dei meccanismi patogenetici che possono spiegare la relazione tra l'aumentata frequenza della variante genetica del *PTPN22* e la riduzione della riserva beta-cellulare.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

In futuro, una migliore personalizzazione della terapia farmacologica nei soggetti con diabete mellito.

Alterazioni metaboliche sottostanti i differenti fenotipi prediabetici in adolescenti obesi

Cali AMG¹, Bonadonna RC², Trombetta M², Weiss R¹, Caprio S¹

¹Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520;

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Sezione di Endocrinologia, Università di Verona e Azienda Ospedaliera di Verona, Verona

J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1767-73

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Scopo dello studio era di verificare se vi fossero differenze nella secrezione di insulina o nella resistenza all'insulina nei soggetti con IFG o IGT o con entrambe (IFG/IGT) rispetto a soggetti obesi, di pari età e sesso, con NGT.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In studi precedenti era stato ipotizzato che la IFG fosse legata principalmente a una ridotta secrezione basale di insulina e a una più marcata resistenza epatica all'insulina e che l'IGT fosse, invece, il risultato di una compromissione della seconda fase della secrezione insulinica associata a un incremento della resistenza periferica.

Sintesi dei risultati ottenuti

La sensibilità insulinica periferica era simile nei gruppi con IFG e NGT. I soggetti con IGT e IFG/IGT mostravano una marcata riduzione della sensibilità insulinica periferica ($p = 0,002$). La sensibilità epatica era significativamente più alta nei soggetti IFG, IGT e IFG/IGT ($< 0,009$) rispetto ai normotolleranti. La prima fase di secrezione insulinica era progressivamente più bassa negli IFG, IGT e IFG/IGT rispetto ai soggetti NGT. La seconda fase di secrezione insulinica era più bassa nel gruppo IFG/IGT rispetto agli NGT.

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

Questi risultati hanno permesso di capire che la IFG negli adolescenti è legata sia alla compromissione della prima fase della secrezione insulinica sia a una riduzione della sensibilità epatica. L'IGT, invece, riflette uno stato più severo di insulino-resistenza periferica oltre che una riduzione della prima fase della secrezione insulinica.

La combinazione tra IFG e IGT (IFG/IGT) è caratterizzata da un profondo stato di resistenza insulinica globale e da una compromissione della seconda fase della secrezione insulinica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Dopo aver valutato quali sono le alterazioni della secrezione e resistenza insulinica nei soggetti con IFG e IGT, bisognerà capire quali sono le basi genetiche che sottendono tali differenze.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Benché le ricadute sulla pratica clinica non siano immediate, comunque, tali osservazioni pongono il problema dell'utilizzo di farmaci in grado di agire sia sulla resistenza sia sulla secrezione insulinica già in età pediatrica.

La valutazione precoce della sensibilità insulinica e della funzione beta-cellulare con test semplici indica il successivo peggioramento nella fase tardiva di gravidanza

Lapolla A¹, Dalfrà MG¹, Mello G², Parretti E², Cioni R², Marzari C³, Masin M¹, Ognibene A⁴, Messeri G², Fedele D¹, Mari A⁵, Pacini G⁵

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

²Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana, Università di Firenze;

³Sezione dell'Invecchiamento, Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Padova;

⁴Laboratorio, Ospedale Careggi, Università di Firenze; ⁵Modelli Metabolici, Istituto di Ingegneria Biomedica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Padova

J Clin Endocrinol Metab 2008;93: 876-80

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Sono state valutate la sensibilità e la secrezione insulinica nella gravidanza normale e complicata da diabete gestazionale, in fase sia precoce sia tardiva di gravidanza per verificare l'esistenza di possibili differenze in tali due fasi.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La sensibilità e la secrezione insulinica erano state valutate in casistiche comprendenti poche pazienti utilizzando test complessi quale il *glucose clamp*.

Sintesi dei risultati ottenuti

Novacentotré donne alla 16-20^{ma} settimana di gravidanza (sg), (fase precoce) sono state sottoposte a OGTT; di queste 37 sono risultate affette da GDM e 859 sono risultate normali, queste ultime hanno ripetuto l'OGTT alla 26-30^{ma} sg (fase tardiva). La sensibilità insulinica è stata valutata come QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e OGIS, un parametro derivato dall'OGTT, e la funzione beta-cellulare come area insulinemica (AUC ins) e il rapporto area insulinemica/area glicemica (AUCR). Nella fase precoce di gravidanza la sensibilità insulinica, espressa dall'OGIS, è risultata alterata nelle pazienti che successivamente hanno sviluppato il diabete gestazionale nella fase tardiva della gravidanza; la funzione beta-cellulare, espressa come AUC ins, è risultata alterata già nella fase precoce della gravidanza; in questa fase insulino-resistenza e insulino-secrezione si compensano, ma nella fase tardiva l'adattamento della beta-cellula all'insulino-sensibilità non è più adeguato.

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

I risultati della nostra ricerca, svolti su un ampio numero di donne in gravidanza, hanno messo in evidenza come nelle pazienti che sviluppano il diabete gestazionale in fase tardiva, già precocemente sia presente un'alterazione della sensibilità e secrezione insulinica che l'organismo è in grado di compensare; tardivamente l'ulteriore deterioramento dell'insulino-sensibilità non è più correggibile. Le donne con GDM precoce presentano fin dall'inizio della gravidanza un'incapacità di adattarsi al progressivo deterioramento dell'insulino-sensibilità.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La valutazione dell'insulino-sensibilità e della funzione beta-cellulare in donne gravide obese.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La possibilità di verificare, con test semplici riproducibili e poco dispendiosi, alterazioni della sensibilità e della secrezione insulinica, già in fase precoce di gravidanza, permette già in questa fase di operare interventi che possano migliorare la sensibilità insulinica (monitoraggio del peso corporeo per evitare eccessivi incrementi ponderali, alimentazione corretta, esercizio fisico).

Effetto dell'obesità materna su sensibilità e secrezione insulinica nella prole

Mingrone G¹, Manco M², Valera Mora ME¹, Guidone C¹, Iaconelli A¹, Gniuli D¹, Leccesi L¹, Chiellini C¹, Ghirlanda G¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Diabetologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Unità di Epatologia, Ospedale e Centro di Ricerca Bambino Gesù, Roma

Diabetes Care 2008;31:1872-6

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Uno studio sistematico svolto nel nostro Dipartimento su sensibilità e secrezione insulinica nella prole di genitori obesi e grandi obesi, ha documentato che alcuni soggetti giovani con almeno un genitore affetto da obesità, generalmente la madre, avevano alterata tolleranza al glucosio e/o ipertensione arteriosa indipendentemente dal peso corporeo. Si è pertanto deciso di effettuare uno studio per valutare la sensibilità, la secrezione insulinica e la composizione corporea nella prole di madri con diverso fenotipo: normopeso e obese.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'influenza di fattori genetici sul BMI della prole è ben nota in letteratura, unitamente all'influenza di fattori epigenetici poiché vi sono evidenze di una più stretta correlazione con il BMI materno che con quello paterno. Tuttavia, per le nostre conoscenze, esiste un solo altro studio che ha valutato la sensibilità, ma non la secrezione insulinica nella prole normopeso di genitori obesi a confronto con la prole normopeso di genitori normopeso, conclusosi peraltro senza il riscontro di significative differenze tra i due gruppi.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'obesità materna può predisporre allo sviluppo di obesità nella prole anche con normale peso alla nascita. È emerso che l'obesità materna e il sesso della prole concorrono a determinare differenze nella sensibilità e secrezione insulinica, alla luce del riscontro di un'incremento della secrezione insulinica solamente nella prole di sesso maschile come meccanismo di compenso in risposta alla riduzione di sensibilità insulinica che tuttavia si osserva in entrambi i sessi.

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

Il riscontro di un dimorfismo sessuale verosimilmente da ricondurre ai meccanismi di trasmissione epigenetici fa ipotizzare, come già documentato in studi su animali da esperimento, una maggiore suscettibilità del sesso femminile a insulti epigenetici. È stato ipotizzato che la diversa suscettibilità per patologie a eziologia multifattoriale quali l'obesità e il DMT2, negli uomini e nelle donne, sia mediata da differenze nella regolazione epigenetica di alcuni geni indotta dagli ormoni sessuali.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare l'entità dell'influenza di fattori epigenetici e/o l'eventualità di una trasmissione genetica mediante DNA mitocondriale. Riteniamo che questi risultati possano rappresentare un punto di partenza per poter realizzare studi epidemiologici familiari su più ampia scala.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Alla luce di quanto emerso da questo studio, risulta di primaria importanza sensibilizzare le donne in età fertile ad attenersi a uno stile di vita finalizzato a mantenere un normale peso corporeo in previsione del notevole impatto delle patologie metaboliche materne sul successivo sviluppo della prole. I risultati ottenuti consentono inoltre di focalizzare l'attenzione, nella pratica clinica, sui fattori di rischio di una popolazione apparentemente sana, portatrice tuttavia di alterazioni metaboliche latenti, sin dalla giovane età.

Risultati clinici a 2 anni di follow-up nei pazienti diabetici trattati con angioplastica coronarica e impianto di stent medicati. Risultati del registro multicentrico REAL

Ortolani P¹, Balducelli M², Marzaroli P¹¹, Piovaccari G³, Menozzi A⁴, Guiducci V⁵, Sangiorgio P⁶,

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutazione della sicurezza e dell'efficacia nel lungo termine (2 anni) dei *drug eluting stents* (DES) impiantati nei pazienti diabetici affetti da angina pectoris stabile o da sindrome coronarica acuta.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

I pazienti diabetici sottoposti ad angioplastica coronarica o impianto di *bare metal stent* presentano nel lungo termine elevato rischio di eventi clinici avversi. Al contrario in letteratura non ancora del tutto chiarito appare il vantaggio clinico a lungo termine (efficacia e sicurezza), valutato nel mondo reale, derivante dall'impiego dei DES.

Tarantino F⁷, Geraci G⁸, Castriota F⁹, Tondi S¹⁰, Saia F¹⁰, Cooke RMT¹⁰, Guastaroba P¹¹, Grilli R¹¹, Marzocchi A¹, Maresta A²

¹Istituto di Cardiologia, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi; ²Unità Operativa di Cardiologia, Centro Interventistico, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna; ³Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rimini; ⁴Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Parma; ⁵Unità Operativa di Cardiologia Interventistica, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; ⁶Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; ⁷Laboratorio di Emodinamica, Ospedale Morgagni, Forlì; ⁸Laboratorio di Emodinamica, Policlinico di Modena, Modena; ⁹Casa di Cura Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola; ¹⁰Nuovo Ospedale S. Agostino, Modena; ¹¹Agenzia Sanitaria Regionale Regione Emilia-Romagna Bologna

Circulation 2008;117:923-30

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio rappresenta un'analisi a 2 anni di follow-up relativa a 1648 pazienti diabetici (27% in trattamento insulinico) arruolati nel registro REAL (REGistro regionale AngiopLastiche dell'Emilia-Romagna), sottoposti a impianto di *bare metal stent* o di DES (Cypher/Taxus). L'utilizzo dei DES si è associato a una minor incidenza non aggiustata di MACE (mortalità, infarto non fatale e rivascolarizzazione del *target vessel*). Dopo aggiustamento dei dati mediante metodica del *propensity score* l'impiego dei DES si è associato esclusivamente a una riduzione del 30% della necessità di rivascolarizzazione del *target vessel*. Trombosi angiografica di stent a 2 anni è occorsa nell'1,5% dei diabetici trattati con DES e nello 0,7% di quelli trattati con stent tradizionale.

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

I dati del presente studio hanno evidenziato come nei pazienti diabetici del mondo reale l'utilizzo dei DES non abbia un impatto significativo sul rischio a lungo termine di endpoint rilevanti quali mortalità e infarto, pur riducendo la necessità di ulteriori rivascolarizzazioni. Rimane inoltre aperto il problema del possibile aumento della trombosi tardiva.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutazione di efficacia e sicurezza nei diabetici degli stent medicati di nuova generazione.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Nonostante l'impiego dei DES i pazienti diabetici rimangono una popolazione a elevato rischio di eventi cardiovascolari. Per tale motivo soprattutto nei diabetici con malattia coronarica complessa la rivascolarizzazione chirurgica rimane il trattamento di prima scelta.

L'ispessimento medio-intimale carotideo e la presenza di placche carotidee, predicano la comparsa di eventi cerebrovascolari ischemici

Prati P, Toso A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul PJ

SOC Neurologia, ASS 4 Ospedale Gervasutta, Udine

Stroke 2008;39:2470-6

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stato valutato se l'aggiunta del c-IMT (ispessimento medio-intimale carotideo) e della presenza di placca carotidea all'algoritmo Framingham, potesse incrementare la potenzialità predittiva del rischio ischemico.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Un ispessimento del complesso medio-intimale carotideo è associato a un'augmentata incidenza di stroke, infarto miocardico acuto, arteriopatia obliterante periferica. Pochi sono gli studi che valutano il problema dal punto di vista del rischio e della predittività.

Sintesi dei risultati ottenuti

In un'ampia popolazione generale, follow-up di 12,7 anni, 115 soggetti hanno presentato eventi ischemici cerebrovascolari. Dopo aggiustamento per età, sesso, ipertensione, diabete, il c-IMT > 1 mm, la presenza di una placca, erano tutti fattori indipendenti di rischio per la comparsa di eventi. L'inclusione dei dati carotidei ha migliorato il potere predittivo del Framingham nei pazienti *high risk*. Negli altri pazienti il miglioramento, pur evidente, non è risultato significativo.

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

Poiché la prevenzione rimane lo strumento più efficace per ridurre la *burden* delle malattie cardio-cerebrovascolari, la ricerca di uno strumento da affiancare al Framingham *risk score* nella stima del rischio cardiovascolare assoluto rimane un obiettivo importante.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La definizione dei valori normali, la distensibilità carotidea, la tipizzazione della placca.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La valutazione routinaria dello spessore medio-intimale è uno strumento efficace di prevenzione rispettando la standardizzazione della metodica (Mannheim Intima-Media Consensus, Cerebrovasc Dis 2007).

Effetto della somministrazione orale di aminoacidi (AA) sulle risposte controregolatorie e sulle funzioni cognitive in corso di ipoglicemia insulinica, in soggetti sani e affetti da T1DM

Rossetti P¹, Porcellati F¹, Busciantella Ricci N¹, Candeloro P¹, Cioli P¹, Nair KS², Santeusano F¹, Bolli GB¹, Fanelli CG¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia; ²Mayo Clinic, Rochester, USA

Diabetes 2008;57:1905-17

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il possibile effetto di uno dei componenti del pasto, gli AA, sulle risposte fisiologiche all'ipoglicemia, focalizzando sulla secrezione di glucagone e sulle funzioni cognitive. La metodologia usata è quella del clamp ipoglicemico.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Le risposte all'ipoglicemia nello stato postprandiale differiscono rispetto allo stato di digiuno: la risposta di glucagone, tipicamente assente nel T1DM, è "resuscitata", mentre è potenziata nel soggetto sano. Non era noto quale fosse la componente del pasto responsabile di tale effetto.

Sintesi dei risultati ottenuti

La somministrazione orale di AA precedentemente all'induzione di un'ipoglicemia, a una dose risultante in concentrazioni plasmatiche fisiologiche, rispetto al digiuno, determina:

- nel soggetto sano un potenziamento della risposta di glucagone;
- nel T1DM, un ripristino della risposta di glucagone, ai livelli osservati nel normale a digiuno;
- un minor deterioramento delle funzioni cognitive, in entrambi i gruppi;
- una minore necessità di glucosio per mantenere lo stesso plateau ipoglicemico.

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

È stato confermato che la risposta all'ipoglicemia nello stato postprandiale differisce rispetto al digiuno e che la componente AA è responsabile di tale effetto.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Definire i meccanismi di potenziamento della risposta all'ipoglicemia da parte degli AA e l'impatto clinico in termini di prevenzione dell'ipoglicemia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Potenzialmente sì, nel caso in cui venisse dimostrata l'efficacia della somministrazione di uno snack di AA nella prevenzione dell'ipoglicemia, per esempio notturna.