



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia

Centro Regionale di Riferimento per il Diabete Mellito in Età Adulta

Dipartimento di Area Medica

Direttore Prof. S. Del Prato

Ospedale di Cisanello – Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

Tel. 050-995103 – Fax. 050-541521



Pisa, 9 Gennaio 2017

Presidente Fondazione Diabete Ricerca

Egregio Sig. Presidente

Con la presente si trasmette relazione dei primi 5 mesi del Progetto di Ricerca: *Studio dei livelli di betatrofina in pazienti con diabete mellito tipo 1 in diverse epoche di malattia* per il quale la sottoscritta Dr.ssa Isabella Crisci è risultata titolare di una Borsa di Studio FondazioneRicerca-MSD

Il progetto di ricerca presentato coinvolge soggetti con diabete tipo 1 al fine di valutare i livelli di betatrofina in diverse epoche di malattia. La betatrofina è un ormone che nell'animale da esperimento verrebbe prodotto in risposta a una condizione di insulino-resistenza capace di stimolare la proliferazione delle β -cellule pancreatiche.

Il diabete mellito tipo 1, come è noto, è una patologia multifattoriale e poligenica caratterizzata dalla distruzione specifica e selettiva delle β -cellule pancreatiche su base autoimmune con conseguente deficit assoluto di insulina per il quale non esiste ancora un trattamento atto a prevenire la perdita delle β -cellule. Mediamente, al momento dell'insorgenza della malattia si calcola che il patrimonio residuo di β -cellule sia pari al 30-40% del patrimonio iniziale. Inoltre, un discreto numero di soggetti con diabete tipo 1 conserva una seppur minima produzione di insulina e C-peptide. Questa osservazione ha portato a ipotizzare un possibile, lento, modesto ma apprezzabile ripristino di β -cellule nel paziente con diabete di tipo 1 o una più spiccata resistenza a fronte dei processi di distruzione auto-immunitaria. Un recente studio ha dimostrato che le concentrazioni circolanti di betatrofina sono raddoppiate nel diabete di tipo 1 rispetto ai soggetti sani. Se la betatrofina è un fattore di compenso attivato nel tentativo di favorire la conservazione della massa cellulare è ipotizzabile l'esistenza di una relazione inversa tra i livelli decrescenti di C-peptide con il progredire della malattia e i livelli circolanti di betatrofina. Alla luce di ciò non è possibile escludere la possibilità che, tale ormone, aumenti già nelle prime fasi di malattia, per far risentire i suoi effetti positivi sulla massa β -cellulare, o che una sua riduzione possa coincidere con il calo del C-peptide residuo.

Il nostro studio vuole quindi valutare i livelli di betatrofina all'esordio della malattia e nelle diverse epoche di malattia.



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia

Centro Regionale di Riferimento per il Diabete Mellito in Età Adulta

Dipartimento di Area Medica

Direttore Prof. S. Del Prato

Ospedale di Cisanello – Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

Tel. 050-995103 – Fax. 050-541521



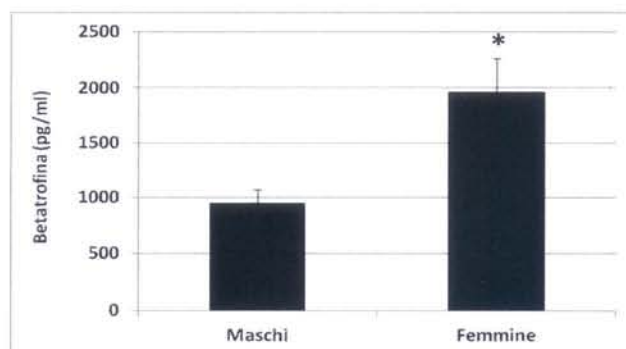
Stato di avanzamento dello studio

Al momento sono stati reclutati 61 soggetti, di cui 32 pazienti con diabete mellito tipo 1 conclamato (DM1, 36 ± 2 anni; 16M/16F; IMC 25.9 ± 0.7 Kg/m²; durata diabete DD 16.4 ± 1.6 anni; Hb1Ac $7.96 \pm 0.17\%$) e 29 soggetti di nuova diagnosi (ND, 14 ± 2 anni; 16M/13F; durata diabete 0.8 ± 0.3 anni). I campioni di sangue sono stati raccolti in provette contenenti Aprotinina A. I valori di BT sono stati determinati mediante ELISA, la concentrazione di peptide-c e degli anticorpi anti-GAD e IA2 con metodica immunoradiometrica (IRMA e RIA).

Le caratteristiche antropometriche e clinico metaboliche della popolazione totale sono riportate nella seguente tabella:

Età (anni)	26 ± 15
Durata di malattia (anni)	9 ± 11
BMI (kg/m ²)	22 ± 3
HbA1c (%);	7.4 ± 0.2 ;
C-Peptide (ng/ml)	0.52 ± 0.7

Allo stato attuale, la concentrazione di BT è risultata valutabile in tutti i soggetti, con un valore di mediana pari a 1429.94 pg/ml. Sulla base di questi dati parziali, nei maschi (949 ± 123 pg/ml) la BT è significativamente più bassa rispetto alle femmine (1960 ± 301 pg/ml) ($p < 0.05$).





AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia

Centro Regionale di Riferimento per il Diabete Mellito in Età Adulta

Dipartimento di Area Medica

Direttore Prof. S. Del Prato

Ospedale di Cisanello – Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

Tel. 050-995103 – Fax. 050-541521

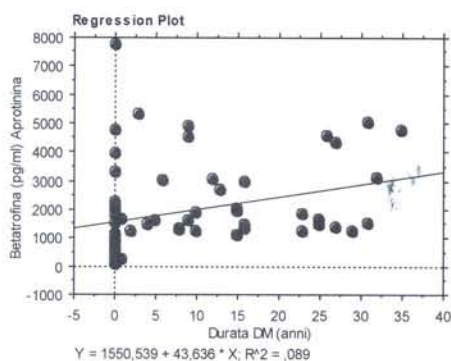


Nella popolazione totale, la BT correla positivamente con la durata del diabete ($R=0.299$) e gli anticorpi antiGAD ($R=0,513$), e negativamente con la concentrazione di c-peptide ($R=0.458$).

Regression Coefficients

Betatrofina (pg/ml) Aprotinina vs. Durata DM (anni)

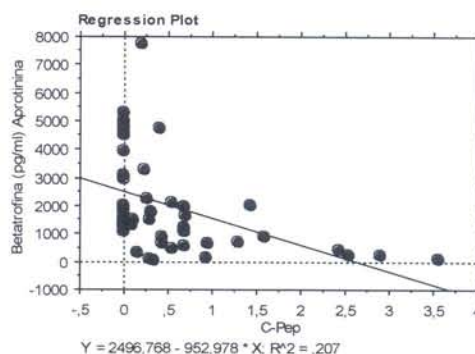
	Coefficient	Std. Error	Std. Coeff.	t-Value	P-Value
Intercept	1550,539	244,676	1550,539	6,337	<.0001
Durata DM (anni)	43,636	17,823	,299	2,448	,0172



Regression Coefficients

Betatrofina (pg/ml) Aprotinina vs. C-Pep

	Coefficient	Std. Error	Std. Coeff.	t-Value	P-Value
Intercept	2496,768	257,693	2496,768	9,689	<.0001
C-Pep	-952,978	269,511	-,455	-3,536	,0009



Suddividendo i soggetti in base all'età di malattia, abbiamo osservato una differenza nella concentrazione dell'ormone fra i soggetti compresi fra 1 e 5 anni (2123 ± 263 pg/ml), fra 6 e 10 anni (2750.12 ± 536.36 pg/ml) e con durata del diabete maggiore di 10 anni (2400.84 ± 191.50 pg/ml) ($p < 0.05$ test di Bonferroni).

Infine, i 29 soggetti di ND presentano un valore plasmatico di BT (1255 ± 153 pg/ml) significativamente inferiore rispetto a quelli con diabete conclamato (2123 ± 263 pg/ml) ($p < 0.05$). Inoltre, anche nei soggetti ND la BT correla positivamente con gli anticorpi antiGAD ($R=0,513$), e negativamente con la concentrazione di c-peptide ($R=0.458$).

Anche in questa seconda fase dello studio i dati in nostro possesso sembrerebbero contrastare con l'ipotesi iniziale che la betatrofina aumenti nelle prime fasi di malattia o che una sua riduzione possa coincidere con il calo del C-peptide residuo. La correlazione della BT con la durata del diabete e la concentrazione di peptide-c potrebbe far supporre un tentativo dell'ormone di mantenere la massa beta cellulare e un suo ruolo potenziale come biomarker della funzionalità pancreatica.



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia

Centro Regionale di Riferimento per il Diabete Mellito in Et  Adulta

Dipartimento di Area Medica

Direttore Prof. S. Del Prato

Ospedale di Cisanello – Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

Tel. 050-995103 – Fax. 050-541521



Infine, nei pazienti di nuova diagnosi determinazioni di C-peptide e di betatrofina verranno eseguite a intervalli semestrali in modo da poter descrivere l'evoluzione temporale della relazione tra funzione secretoria endogena residua di insulina e livelli di betatrofina.

In fede

Drssa. Isabella Crisci