

a cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 4/2017

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

ARTICOLO N. 1

ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes – ACE inibitori e statine in adolescenti affetti da diabete di tipo 1

Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, Jones TW, Mahmud FH, Marshall SM, Neil HAW, Dalton RN, Deanfield J, Dunger DB; AdDIT Study Group.

NEJM. 2017 November; 377(18): 1733-1745.

I ragazzi con diabete mellito di tipo 1 hanno un rischio elevato di sviluppare complicanze sia renali che cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. L'adolescenza rappresenta un periodo critico per lo sviluppo delle complicanze del diabete poiché i pazienti più difficilmente raggiungono e mantengono un buon controllo glicemico in questo particolare momento della vita. L'aumento rapido dell'escrezione urinaria di albumina durante la pubertà precede lo sviluppo di micro- e macroalbuminuria; inoltre queste modifiche si associano spesso con la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'aumento dei livelli di proteina C reattiva (PCR), l'aumento dello spessore intima-media carotideo e aortico e le alterazioni dei vasi retinici. È stato ipotizzato che gli adolescenti con elevati livelli di escrezione dell'albumina potrebbero beneficiarsi dall'uso di ACE-inibitori e/o di statine. Questo studio, denominato Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT), è stato disegnato con l'obiettivo di valutare gli effetti di questi farmaci in adolescenti con diabete di tipo 1. Questi farmaci, infatti, vengono comunemente utilizzati nei diabetici di tipo 1 adulti ma non sono stati pienamente valutati negli adolescenti.

In questo studio sono stati reclutati 4407 pazienti diabetici di tipo 1 tra i 10 e i 16 anni di età, ma sono stati selezionati solo quelli ad elevato rischio per l'insorgenza di potenziali complicanze. Tutti i pazienti avevano una diagnosi di malattia da più di un anno o una diagnosi eseguita entro l'anno ma con livelli di PCR indosabili. 1287 pazienti avevano il valore del rapporto albumina/creatinina, ottenuto su 6 campioni mattutini delle urine e aggiustato per età, sesso e durata della malattia, ai limiti alti della norma: solo questi pazienti hanno continuato lo studio. Gli adolescenti sono stati assegnati in maniera random al trattamento con un ACE-inibitore (da 5 a 10 mg giornalieri di quinapril), al trattamento con statina (atorvastatina 10 mg), al trattamento con una combinazione di entrambi o a placebo.

La più bassa dose di ACE-inibitore o placebo (5 mg) veniva avviata e poi incrementata a 10 mg dopo 2 settimane. Se i pazienti presentavano effetti collaterali la dose veniva riportata a 5 mg e rivalutata la possibilità di un nuovo incremento; in alternativa lo studio continuava con la dose minima. L'obiettivo primario per entrambi gli interventi era rappre-

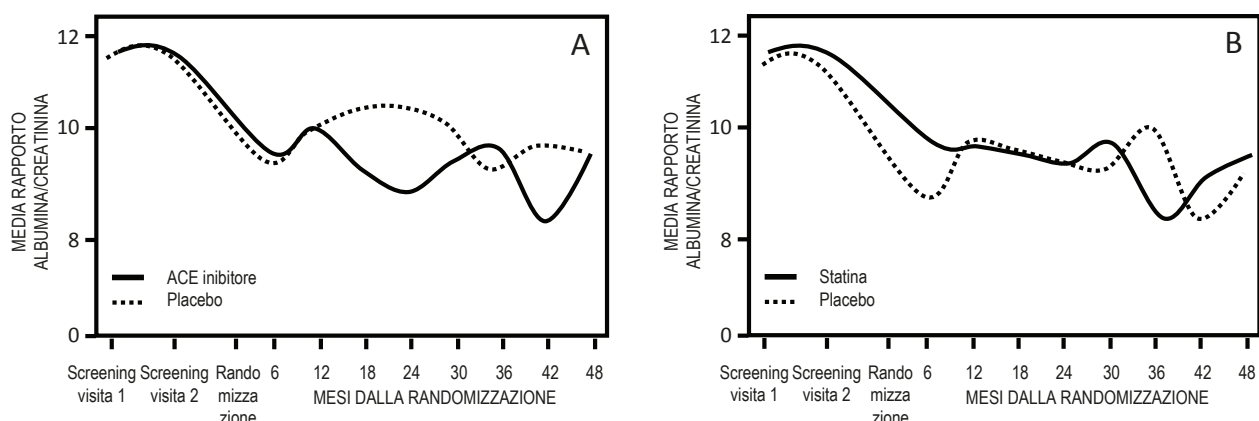
sentato dalle modifiche nell'escrezione dell'albumina, valutata in base al rapporto albumina/creatinina ottenuto su tre campioni mattutini delle urine ogni 6 mesi per un periodo di follow-up durato dai 2 ai 4 anni. Il rapporto veniva espresso come area sotto la curva. Tra gli obiettivi secondari vi era lo sviluppo di microalbuminuria, la progressione della retinopatia, le modifiche nella velocità di filtrazione glomerulare, l'assetto lipidico e le misurazioni del rischio cardiovascolare valutato mediante lo spessore intima-media, i livelli di PCR ad alta sensibilità e la dimetilarginina asimmetrica (ADMA, un analogo endogeno dell'arginina che inibisce la produzione di ossido nitrico).

L'obiettivo primario (Fig. 1) non veniva modificato dalla terapia con l'ACE-inibitore né da quella con la statina o dalla combinazione dei due. L'utilizzo dell'ACE-inibitore si associava con una più bassa incidenza di microalbuminuria rispetto al placebo; tuttavia, in considerazione del fatto che non era stato raggiunto l'obiettivo primario dello studio, questo risultato (hazard ratio 0,57; intervallo di confidenza 95%, da 0,35 a 0,94) non veniva considerato statisticamente significativo.

L'utilizzo delle statine determinava una riduzione significativa nei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e non-HDL, trigliceridi e nel rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1, mentre nessun farmaco aveva effetti significativi sullo spessore intima-media o su altri marcatori di rischio cardio-vascolare, sulla velocità di filtrazione glomerulare o sulla progressione della retinopatia. L'aderenza alla terapia è stata del 75% e il numero di eventi avversi è stato simile tra i gruppi.

In conclusione, l'utilizzo di un ACE inibitore e/o di una statina per un periodo di 2-4 anni non ha modificato il rapporto albumina/creatinina nel tempo. Tuttavia, lo studio presenta alcune limitazioni, *in primis* la breve durata del trattamento. Come atteso in questa popolazione, i livelli medi di emoglobina glicata aumentavano approssimativamente dello 0,5% durante il periodo dello studio, nonostante circa la metà dei partecipanti utilizzasse il microinfusore. È verosimile pertanto che il tempo di valutazione dell'insorgenza delle complicanze sia stato troppo breve in considerazione dell'effetto negativo che il peggioramento del compenso glicometabolico può avere avuto sullo sviluppo delle stesse. Non si può escludere che nei prossimi anni si possa osservare un effetto benefico ritardato legato al precoce trattamento con ACE-inibitore e/o statina, come riportato in altri studi di intervento con ipoglicemizzanti orali, statine o antipertensivi, in cui la riduzione delle complicanze vascolari emergeva solo dopo il termine del trial originale. Un follow-up di questa popolazione sarà essenziale nei prossimi anni per valutare i potenziali benefici di un precoce intervento con questi farmaci.

Figura 1 ♦ Rapporto albumina/creatinina durante lo studio. Nei pannelli sono mostrate le medie dei rapporti albumina/creatinina (con albumina misurata in milligrammi e creatinina misurata in grammi) in pazienti in trattamento con un ACE-inibitore (A) o con statina (B) rispetto al gruppo placebo. Adattata da Marcovecchio ML et al, NEJM, 2017



ARTICOLO N. 2

Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus – L'RNA circolare non codificante HIPK3 (*circHIPK3*) media la disfunzione vascolare retinica nel diabete mellito

Shan K, Liu C, Liu BH, Chen X, Dong R, Liu X, Zhang YY, Liu B, Zhang SJ, Wang JJ, Zhang SH, Wu JH, Zhao C, Yan B.

Circulation. 2017; 136: 1629-1642.

Le complicanze vascolari sono la principale causa di morbidità e mortalità tra i pazienti affetti da diabete mellito; tra queste, quelle oculari rappresentano ad oggi la prima causa di cecità e si caratterizzano per la presenza di infiammazione, perdita dei capillari, incremento della permeabilità vascolare e neovascolarizzazione. Gli RNA circolari sono una classe di RNA endogeni non codificanti che regolano l'espressione genica negli eucarioti e agiscono o come microRNA (miRNA) «spugna» in grado di sequestrare le proteine che legano l'RNA o come regolatori trascrizionali nucleari. Essi sono tessuto-specifici e diverse linee di ricerca hanno mostrato che vengono espressi in maniera aberrante nelle malattie vascolari, neurologiche e nei tumori.

Prima di questo lavoro nessuno studio ha valutato il ruolo degli RNA circolari nella disfunzione vascolare retinica indotta dal diabete mellito.

Gli Autori hanno osservato che i livelli di espressione dell'RNA circolare non codificante HIPK3 (*circHIPK3*) a livello delle membrane fibrovascolari retiniche sono aumentati in soggetti affetti da diabete mellito rispetto ai controlli (Fig. 2). Inoltre, è stato osservato anche un aumento dei suoi livelli circolanti nel plasma dei pazienti diabetici ma non nella componente cellulare del sangue periferico. La quantità di *circHIPK3* è risultata maggiore nell'umore acqueo dei pazienti con retinopatia diabetica rispetto ai pazienti con glaucoma, cataratta o trauma. Queste evidenze suggeriscono che *circHIPK3* è coinvolto nella patogenesi delle complicanze oculari vascolari legate al diabete mellito.

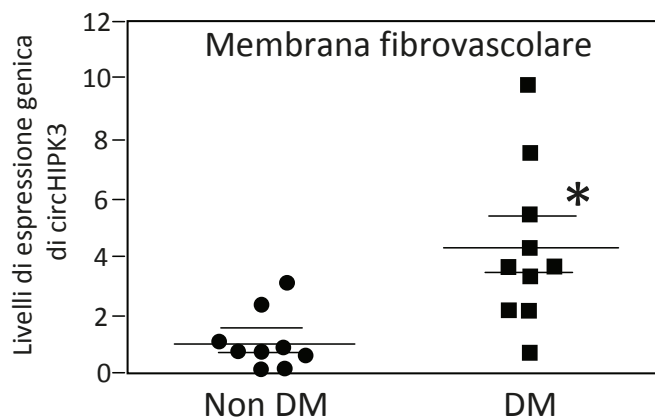
Per approfondire i meccanismi alla base del ruolo di *circHIPK3* nella retinopatia diabetica sono stati utilizzati modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro* in presenza di un *milieu* diabetico. Gli studi *in vivo* sono stati condotti in topi, mentre quelli *in vitro* sono stati condotti utilizzando cellule endoteliali vascolari retiniche umane (HRVEC). In entrambi i modelli sperimentali si è osservato un aumento dell'espressione di *circHIPK3* indotta dall'iperglicemia soprattutto nelle prime fasi quando le alterazioni del flusso sanguigno, l'ispessimento della membrana basale, la perdita di periciti e la riduzione dei vasi causano ipossia, incremento della risposta infiammatoria e neovascolarizzazione.

È stato successivamente valutato l'effetto del silenziamento di *circHIPK3* sulla progressione della disfunzione microvascolare diabetica. Le cellule endoteliali sono il principale target del danno iperglicemico. Nel sistema vascolare retinico in presenza di diabete si verifica un'eccessiva e progressiva proliferazione e migrazione di cellule endoteliali. Studi precedenti avevano dimostrato che il silenziamento di *circHIPK3* rallenta la velocità di proliferazione delle cellule tumorali. In maniera simile, in questo studio è stato dimostrato un effetto analogo di *circHIPK3* sulle cellule endoteliali retiniche. Infatti, in esperimenti *in vitro* il silenziamento di *circHIPK3* ha ridotto la proliferazione anomala, la mobilità e la formazione di strutture tubulari di cellule endoteliali retiniche. Gli Autori hanno così dimostrato il legame tra aumentata espressione di *circHIPK3* e disfunzione microvascolare retinica indotta dal diabete mellito.

Studi recenti hanno dimostrato che gli RNA circolari svolgono un ruolo importante nel controllo dei livelli di espressione genica di altre molecole funzionando come miRNA «spugna». Nello studio è stato dimostrato che *circHIPK3* agisce come miRNA «spugna» inibendo l'attività di miR-30a-3p, miRNA importante per il suo effetto repressivo sul fattore di crescita vascolare endoteliale C (VEGF-C), su FZD4 e su WNT2, incrementandone l'espressione. Studi precedenti hanno infatti dimostrato che queste proteine sono up-regolate nei disordini della crescita e della funzione vascolare retinica che sono in ultima analisi responsabili della perdita del visus in malattie vascolari oculari come la retinopatia diabetica, la degenerazione maculare senile, l'occlusione arteriosa/venosa retinica e la retinopatia del prematuro.

In conclusione, l'iperglicemia aumenta l'espressione di *circHIPK3* in cellule endoteliali retiniche. Quest'effetto è responsabile dell'alterazione della funzione cellulare endoteliale retinica e della disfunzione microvascolare. L'effetto

Figura 1 ♦ Livelli di espressione genica di circHIPK3 nelle membrane fibrovascolari ottenute dai pazienti diabetici (DM) e dai controlli non diabetici (non-DM) analizzati mediante Real-Time PCR (* $P < 0.05$ vs. non-DM). Adattata da Shan K et al, *Circulation*, 2017



regolatorio di circHIPK3 sulla funzione vascolare retinica è mediata dalla sua interazione con miR-30a-3p endogeno che conduce ad un incremento della proliferazione endoteliale e della disfunzione vascolare. Questo studio sposta l'attenzione su un nuovo meccanismo di regolazione della funzione microvascolare che potrebbe diventare un potenziale target di nuovi trattamenti farmacologici mirati a prevenire le complicanze vascolari indotte dal diabete mellito, in particolare la retinopatia proliferante, utilizzando un approccio basato sull'RNA circolare non codificante.

ERRATA CORRIGE

Il vol. 29, n. 3 ottobre 2017 riporta nell'articolo *Ruolo della proteina p66^{Shc} nel danno epatico, pancreatico e cardiovascolare*, di A. Natalicchio, G. Biondi, F. Giorgino alle pp. 277-279 due immagini errate, si ripubblicano a seguire quelle corrette:

Figura 1 ♦ Nelle beta-cellule pancreatiche, gli acidi grassi saturi inducono l'aumento dell'espressione genica e proteica di p66Shc, mediata dall'attivazione del fattore di trascrizione p53, e l'incremento della fosforilazione di p66Shc a livello di Ser36, mediata dall'attivazione della proteina JNK, determinando, in parte tramite l'aumento della produzione di ROS, apoptosi beta-cellulare

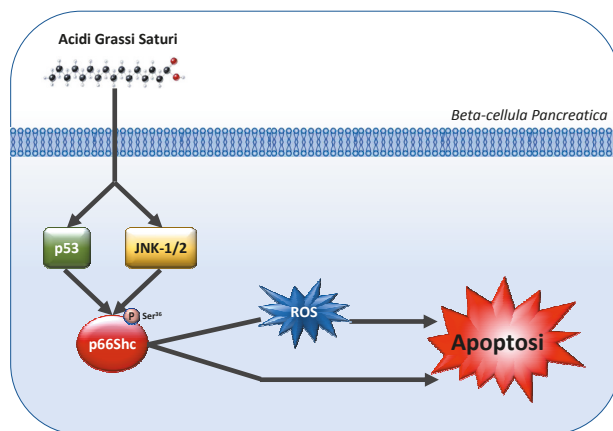
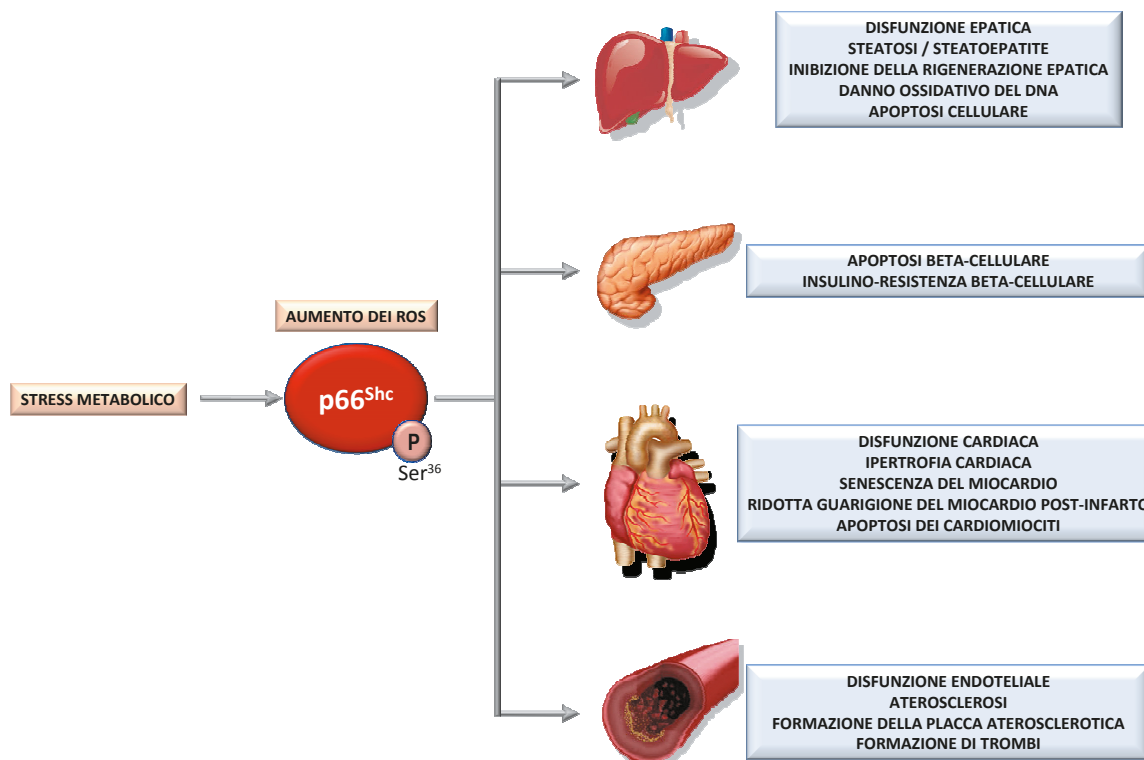


Figura 2 ♦ La proteina p66^{Shc} media il danno a carico del fegato, delle beta-cellule pancreatiche e del sistema cardiovascolare indotto da fattori correlati allo stress ossidativo



INDICE DEI VOLUMI IL DIABETE 2014-2017

RASSEGNE

Volume 26, 2014

- Come raggiungere il compenso glicemico nei pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale, *A. Avogaro, M. De Rocco Ponce*, n. 1, pp. 1-8.
- La terapia insulinica: tradizione e novità, *G. Formoso, P. Di Fulvio, A. Consoli*, n. 1, pp. 9-18.
- Disturbi cognitivi e diabete, *F. Limongi, M. Noale, P. Siviero, G. Crepaldi, S. Maggi*, n. 2, pp. 57-64.
- Gli agonisti del recettore del GLP-1 nella terapia del diabete di tipo 2. Focus sulla terapia di combinazione con insulina basale, *F. Giorgino, M.G. Baroni, M. Boemi, R. Bonadonna, F. Broglio, A. Consoli, G. Di Cianni, K. Esposito, C. Fanelli, S. Gentile, C. Giordano, G. Marchesini, P. Pozzilli, G. Sesti, S. Squatrito, R. Trevisan, R. Vettor*, n. 2, pp. 65-80.
- Il pancreas artificiale: una grande idea messa alla prova, *D. Bruttomesso, S. Del Favero, F. Boscari, S. Galasso, A. Avogaro, C. Cobelli*, n. 3, pp. 107-122.
- Il piede di Charcot. Fisiopatologia, clinica e terapia, *V. Ruotolo, L. Giurato, M. Meloni, E. Vainieri, V. Izzo, L. Uccioli*, n. 3, pp. 123-135.
- Dai marcatori genetici ed immunologici alla protezione della beta cellula: quali cambiamenti nella prognosi del diabete di tipo 1, *P. Pozzilli*, n. 3, pp. 136-147.
- L'impatto del diabete sui meccanismi di rigenerazione vascolare, *G.P. Fadini*, n. 4, pp. 183-191.
- Il trattamento della maculopatia diabetica, *F. Bandello, R. Lattanzio, I. Zucchiatti*, n. 4, pp. 192-203.
- Diabete mellito e steatosi epatica non alcolica (NAFLD), *A. Mantovani, G. Targher*, n. 4, pp. 204-220.

Volume 27, 2015

- Il rene come nuovo bersaglio dei farmaci antidiabetici: SGLT2 inibitori, *S. Del Prato, G. Sesti, R.C. Bonadonna, E. Bonora, P. Cavallo Perin, A. Consoli, P. Fioretto, A. Giaccari, R. Miccoli, G. Penno, G. Pugliese, A. Solini*, n. 1, pp. 1-29.
- Fattori genetici coinvolti nello sviluppo delle complicanze cardiovascolari del diabete, *A. Doria*, n. 1, pp. 30-40.
- Inquinamento da particolato urbano e diabete di tipo 2, *M. Lotti*, n. 1, pp. 41-47.
- Ipoglicemia materna nella gravidanza diabetica, *G. Di Cianni, L. Russo, C. Lencioni*, n. 2, pp. 99-109.

- L'isola pancreatica nel diabete tipo 1. Meccanismi di regolazione morfo-funzionali della cellula beta, *L. Nigi, G. Sebastiani, F. Mancarella, F. Dotta*, n. 2, pp. 110-116.
- Preservazione di massa e funzione beta-cellulare nel diabete tipo 1, *C. Guglielmi, R. Del Toro, C. Di Emidio*; n. 2, pp. 117-127.
- Novità in tema di terapia insulinica, *G. Sesti*, n. 3, pp. 177-189.
- Il MODY. Guida pratica alla diagnosi clinica e alla identificazione molecolare, *F. Barbetti*, n. 3, pp. 190-200.
- Diabete e contracccezione, *L. Sclacca, M. Parisi, V. Rapisarda, F. Tata*, n. 3, pp. 201-211.
- Nuovi marcatori nella nefropatia diabetica, *G. Gruden*, n. 4, pp. 269-287.
- Alterazioni della massa e della funzione delle beta cellule nel diabete di tipo 2, *P. Marchetti, M. Bugliani, M. Masini, M. Occhipinti, M. Suleiman, L. Marselli*, n. 4, pp. 286-292.
- L'isola pancreatica nell'insulino-resistenza e i meccanismi di preservazione della massa e funzione della cellula beta, *T. Mezza, A. Giaccari*, n. 4, pp. 293-300.

Volume 28, 2016

- Autoanticorpi specifici del diabete autoimmune: indicazioni al dosaggio, *R. Buzzetti, M. Spoleitini, C. Tiberti*, n. 1, pp. 1-7.
- Diabete e infiammazione, *A. Natalicchio, G. Biondi, F. Giorgino*, n. 1, pp. 8-32.
- Il diabete mellito nelle pancreatopatie, *S. Vigili de Kreutzenberg, S. Del Prato*, n. 1, pp. 33-43.
- Metanalisi e diabete: tra scienza e metascienza, *M. Monami*, n. 2, pp. 123-130.
- Dai vecchi ai nuovi farmaci ipolipemizzanti per il paziente diabetico, *S. Pigozzo, E. Manzato*, n. 2, pp. 131-144.
- La terapia del diabete mellito nel paziente anziano, *F. De Santi, G. Zoppini*, n. 2, pp. 145-153.
- Dieta e diabete: il lungo viaggio da Celso alla nutrizione basata sull'evidenza, *G. Riccardi, A.A. Rivellese, G. Annuzzi, B. Capaldo, R. Giacco, O. Vaccaro*, n. 3, pp. 123-134.
- Il trattamento dell'iperglicemia acuta nei pazienti ospedalizzati, *E. Orsi*, n. 3, pp. 135-149.
- Isole pancreatiche e fonti alternative di β -cellule per la sostituzione della funzione endocrina nel diabete di

tipo 1, S. Pellegrini, E. Cantarelli, V. Sordi, R. Nano, L. Piemonti, n. 3, pp. 150-162.

Prediabete: stratificazione del rischio e possibilità di intervento, S. Cocozza, O. Vaccaro, n. 4, pp. 347-358.

Epigenetica, condizionamento intrauterino e diabete tipo 2, R. Spinelli, G. Cacace, M. Campitelli, A. Moccia, F. Beguinot, n. 4, pp. 359-370.

Vitamina D e diabete, L. Gennari, n. 4, pp. 371-380.

Volume 29, 2017

Il metabolismo energetico muscolare nei soggetti sani, nei diabetici di tipo 2 e negli atleti, R. Codella, L. Luzi, n. 1, pp. 1-17.

La microalbuminuria come fattore di rischio e di evoluzione della nefropatia nel bambino con diabete tipo 1, M.L. Marcovecchio, n. 1, pp. 18-25.

Tessuto adiposo, obesità e diabete, A. Cignarelli, V.A. Genchi, S. Perrini, A. Natalicchio, L. Laviola, F. Giorgino, n. 1, pp. 26-40.

Inibitori SGLT2 e protezione cardio e nefrovascolare: quali meccanismi?, G. Sesti, R.C. Bonadonna, E. Bonora, P. Fioretto, A. Giaccari, F. Giorgino, R. Miccoli, F. Purrello, A. Solini, S. Del Prato, n. 2, pp. 95-123.

Asse entero-insulare nel diabete, S. Piro, n. 2, pp. 124-134.

Riflessioni sulla fisiopatologia dell'iperglicemia e delle complicanze vascolari nel diabete mellito di tipo 2, A. Consoli, n. 2, pp. 135-142.

Il diabete familiare dell'adulto: un'entità clinica sottovallutata, V. Trischitta, S. Pezzilli, S. Prudente, n. 3, pp. 223-228.

Terapia antiaggregante in prevenzione primaria e secondaria nel diabete, F. Santilli, P. Simeone, G. Davì, n. 3, pp. 229-244.

Analoghi dell'insulina concentrata e loro ruolo nel trattamento del diabete, G. Leto, R. Buzzetti, D. Cataldo, M. Orsini Federici, A. Corcos, n. 3, pp. 245-256.

Il trattamento dell'ipercolesterolemia nel paziente con diabete, A. Avogaro, n. 4, pp. 369-377.

Ipoglicemia: fisiopatologia e clinica, F. Porcellati, P. Lucidi, A. Marinelli Andreoli, G.B. Bolli, C.G. Fanelli, n. 4, pp. 378-399.

Grasso ectopico e insufficienza cardiaca nel diabete di tipo 2, G. Manzoni, F. Martucci, A. Oltolini, M.G. Radaelli, S. Perara, S. Accornero, G. Lattuada, G. Perseghin, n. 4, pp. 400-408.

DOCUMENTI

Volume 26, 2014

Indagine sull'atteggiamento del diabetologo nei confronti dell'ipoglicemia nel paziente con diabete, R. Miccoli, Commento, C. Fanelli, n. 1, pp. 19-24.

Standard Italiani 2.o. AMD-SID standard italiani per la cura del diabete mellito 2014, S. Frontoni, A. Lapolla, M.C. Ponziani, A. De Micheli, n. 3, pp. 148-154.

Volume 27, 2015

L'assenza della branca "Diabetologia" nella proposta di revisione del Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale. La preoccupazione dei Diabetologi nella lettera congiunta AMD-SID, R. Trevisan, n. 2, pp. 153-155.

OPINIONI A CONFRONTO a cura di A. Solini, A. Consoli

Volume 26, 2014

L'esercizio fisico è un efficace strumento terapeutico nel diabete di tipo 2?, P. De Feo, C. Fatone, n. 1, pp. 25-33.

Effetto diabetogeno delle statine. Esiste? Può limitare l'uso di questi farmaci nei pazienti diabetici?, A. Corsini, A. Zambon, n. 2, pp. 81-91.

La Variabilità Glicemica ha un impatto cruciale o trascurabile sul rischio di complicanze e sulle scelte terapeutiche nel diabete mellito?, F. Cavalot, R. Candido, n. 3, pp. 155-166.

Pioglitazone: è ora di cominciare finalmente ad usarlo o è tempo di dimenticarlo del tutto?, M. Monami, n. 4, pp. 221-228.

Volume 27, 2015

Terapia medica versus chirurgia nel trattamento conservativo dell'osteomielite del piede nel paziente diabetico, L. Uccioli, L. Giurato, A. Piaggese, n. 1, pp. 48-57.

La cardiomiopatia diabetica, A. Gastaldelli, M. Gaggini, A. Leonardini, R. D'Oria, n. 2, pp. 128-137.

Prevenzione del diabete mellito di tipo 2 e riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete: i pro e i contro delle diverse strategie di terapia medica nutrizionale, R. Giacco, E. Vitacolonna, n. 3, pp. 212-225.

Studio EMPA-REG Outcome. Analisi critica e possibili ricadute cliniche, G. Perseghin, n. 4, pp. 301-311.

Volume 28, 2016

Insulina Biosimilare: è “uguale” al farmaco originator?, M. Boemi, F. D'Angelo, F. Porcellati, G.B. Bolli, C.G. Fanelli, n. 1, pp. 44-59.

Terapia di combinazione con inibitori dell'enzima Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP-4) o del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2) e insulina, G. Sesti, n. 2, pp. 154-162.

Volume 29, 2017

I trial di outcome cardiovascolari con i GLP-1 agonisti: differenze fra trial o differenze tra farmaci?, E. Mannucci, n. 1, pp. 41-47.

Esiste l'equivalenza terapeutica di classe in diabetologia?, F. Giorgino, C. Bianchi, S. Del Prato, n. 2, pp. 143-165.

Sulfoniluree nel trattamento del diabete tipo 2, O. Vaccaro, G. Riccardi, S. Vigili de Kreutzenberg, n. 3, pp. 257-273.

TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulphonilureas and Cardiovascular Accidents. Intervention Trial), O. Vaccaro, M. Masulli, G. Riccardi, n. 4, pp. 409-417.

MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE a cura di F. Purrello

Volume 26, 2014

MicroRNA circolanti: nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici nel diabete mellito, G. Sebastiani, L. Nigi, n. 1, pp. 34-45.

Vulnerabilità di placca aterosclerotica e diabete mellito: un substrato molecolare per l'elevato rischio cardiovascolare, F. Cipollone, D. Santovito, n. 2, pp. 92-98.

PCSK9: dalla scoperta al farmaco, A. Giammanco, D. Noto, M.R. Averna, n. 3, pp. 167-174.

La farmacogenetica della terapia ipoglicemizzante orale, A. Brunetti, E. Chieffari, n. 4, pp. 229-XX.

Volume 27, 2015

Proteomica e Diabete, P. Tessari, R. Millioni, G. Arrigoni, n. 1, pp. 58-73.

Biosimilari in diabetologia, P.L. Canonico, A.A. Genazzani, M.A. Sortino, n. 2, pp. 138-144.

Metabolomica e Sindrome Metabolica: una visione traslazionale, M. Federici, n. 3, pp. 226-232.

Dal laboratorio di ricerca all'applicazione clinica: auto-anticorpi anti-beta cellula pancreatica del diabete mellito di tipo 1 (autoimmune), C. Giordano, n. 4, pp. 312-324.

Volume 28, 2016

Nuovi marcatori genetici di steatoepatite non alcolica, L. Valenti, S. Pelusi, n. 1, pp. 60-64.

L'importanza dei meccanismi di “nutrient-sensing” nel controllo del peso corporeo, E. Nisoli, n. 2, pp. 163-171.

Il futuro della terapia del diabete è l'editing genomico?, G.P. Arcidiacono, A. Fuoco, M.L. Hribal, n. 3, pp. 163-168.

Il “Genome Editing”: promesse e speranze per una terapia genica personalizzata, S. Prudente, n. 4, pp. 381-387.

Volume 29, 2017

I modelli massimi del metabolismo del glucosio nel diabete: perché, come e quando usarli, C. Cobelli, C. Dalla Man, M. Schiavon, R. Visentin, n. 1, pp. 48-59.

Tra longevità e metabolismo: il ruolo di p66Shc determinato in modelli sperimentali, S. Ciciliot, G.P. Fadini, n. 2, pp. 166-172.

Ruolo della proteina p66^{Shc} nel danno epatico, pancreatico e cardiovascolare, A. Natalicchio, G. Biondi, F. Giorgino, n. 3, pp. 274-283.

Long non-coding RNA associati al diabete mellito. Focus sulle complicanze micro e macrovascolari, S. Di Mauro, A. Filippello, A. Scamporrino, A. Di Pino, F. Urbano, S. Piro, n. 4, pp. 418-434.

CASO CLINICO a cura di F. Dotta, A. Solini

Volume 26, 2014

Un caso non comune di iperpotassiemia, M. Comassi, A. Solini, n. 1, pp. 46-49.

Un caso di diabete di tipo 1 associato a Stiff-person syndrome (SPS) e a tiroidite cronica autoimmune, L. Nigi, V. Belardini, G. Busonero, C. Formichi, S. Memmo, F. Dotta, n. 2, pp. 99-102.

Un caso di errata diagnosi di diabete mellito posta sulla base del valore di HbA_{1c}, R. Bellante, A. Dardano, n. 3, pp. 175-178.

Un caso di diabete autoimmune associato ad altre manifestazioni cliniche: presenza di una complicanza cronica o di un'altra patologia autoimmune?, L. Salvi, G. Pugliese, n. 4, pp. 240-244.

Volume 27, 2015

Paziente diabetico tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare: a che target di colesterolo LDL è importante arrivare?, *M. Masulli, A.A. Rivellese*, n. 1, pp. 74-78.

“A volte l'apparenza inganna”, *R. Scotton, V. Vallone, A. Maran*, n. 2, pp. 145-148.

Quando il diabete può nascondere qualcos'altro..., *V. Rapisarda, L. Frittitta*, n. 3, pp. 233-237.

Paziente con diabete di tipo 2 e problematiche cardiovascolari: quale terapia anti-aggregante e anticoagulante?, *C. Vaccheris, I. Russo, F. Cavalot*, n. 4, pp. 325-329.

Volume 28, 2016

Setticemia con ascessi epatici multipli da streptococco costellatus: un grande mimo, *A. Mantovani, I. Fossà, R. Rigolon, G. Zoppini, G. Targher*, n. 1, pp. 65-70.

Un “aiuto” per il paziente obeso con gastroparesi diabetica: la chirurgia bariatrica?, *C. Maccora, F. Selmi*, n. 2, pp. 172-178.

LADA e obesità: un'associazione da non escludere, *C. Maccora, V. Cenci, C. Secchi*, n. 3, pp. 169-173.

Diabete mellito di tipo 2 e nefropatia da mezzo di contrasto, *I. Caruso, M. Castellana, A. G. Ametrano, E. Conte, N. Morea, A. Montedoro, F. Brescia, S. Perrini, F. Giorgino*, n. 4, pp. 388-394.

Volume 29, 2017

Coma iperosmolare e piede diabetico infetto: la sinergia e la priorità, *M. Occhipinti, L. Sambuco, L. Rizzo*, n. 1, pp. 60-64.

Dissezione coronarica complicata da infarto miocardico acuto (NSTEMI) e da pericardite in corso di grave chetoacidosi diabetica in giovane affetta da diabete mellito tipo 1, *R. Bellante, F. Taddei, M. Senni, R. Trevisan*, n. 2, pp. 173-181.

Alterato assorbimento sottocutaneo dell'insulina ed insulino resistenza sistemica in un caso di emocromatosi severa, *F. Febo, M.A. Carlucci, F. Ginestra, C. Tinari, M. Lagongro, P. Di Fulvio, G. Formoso*, n. 3, pp. 284-288.

Una persona “bene educata”, *Chiara Pascucci, Patrizia Cioli, Anna Marinelli Andreoli, Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati*, n. 4, pp. 435-441.

AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA a cura di F. Giorgino**Volume 26, 2014**

Netrin-1 trattiene i macrofagi nel tessuto adiposo e promuove l'insulino-resistenza in presenza di obesità, n. 1, pp. 50-51.

Alterazioni delle reti di interazione del microbiota intestinale in bambini con autoimmunità anti-insula pancreatica, n. 1, pp. 52-53.

Dosaggio dell'emoglobina glicata e predizione della malattia cardiovascolare, n. 2, pp. 103-104.

MST1 è un regolatore dell'apoptosi e della disfunzione della beta cellula nel diabete, n. 2, pp. 105-106.

L'“endocrinizzazione” dell'FGF1 produce un nuovo e potente insulino-sensibilizzante, n. 3, pp. 179-180.

Confronto della terapia con microinfusore rispetto alla terapia multiniettiva per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (OpT2mise): studio in aperto randomizzato controllato, n. 3, pp. 181-182.

Generazione “in vitro” di β cellule pancreatiche umane funzionanti, n. 4, pp. 245-246.

CTSH regola la funzione β -cellulare e la progressione della malattia in pazienti diabetici con diabete di tipo 1 di recente diagnosi, n. 4, pp. 247-248.

Volume 27, 2015

Un peptide monomero triagonista razionalmente disegnato corregge l'obesità e il diabete nel roditore, n. 1, pp. 79-80.

Effetti del controllo glicemico intensivo sulla cardiopatia ischemica: analisi dei risultati dello studio randomizzato controllato ACCORD, n. 1, pp. 81-82.

Avanzamenti nella predizione del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2: integrazione degli score genetici con i modelli di rischio di Framingham, n. 2, pp. 149-150.

Regolazione dell'insulino-resistenza dipendente dall'obesità con gli agenti anti-infiammatori intestinali, n. 2, pp. 151-152.

Studio controllato randomizzato con 3,0 mg di liraglutide per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità, n. 3, pp. 238-239.

L'emoglobina glicosilata predice il momento della diagnosi del diabete mellito di tipo 1 in bambini a rischio, n. 3, pp. 239-241.

Chirurgia bariatrica-metabolica confrontata con la terapia medica convenzionale in pazienti obesi con diabete tipo 2: uno studio open-label della durata di 5 anni, monocentrico, randomizzato e controllato, n. 4, p. 330.

Biomarcatori correlati all'ipoglicemia severa e scarso controllo glicemico nello studio ACCORD, n. 4, pp. 331-333.

Volume 28, 2016

Adipose cell size and regional fat deposition as predictors of metabolic response to overfeeding in insulin-resistant and insulin-sensitive humans, n. 1, pp. 71-72.

Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes: the Steno T1 risk engine, n. 1, pp. 73-74.

Effetto dall'associazione naltrexone-bupropione sui principali eventi cardiovascolari in pazienti sovrappeso e obesi con fattori di rischio cardiovascolare, n. 2, pp. 179-180.

Il diabete pre-gestazionale e il rischio di malattia cardiaca congenita nella prole: uno studio di coorte condotto sull'intera popolazione danese, n. 2, pp. 181-182.

Il "pancreas artificiale" in gravidanza in donne con diabete mellito di tipo 1, n. 3, pp. 174-175.

Identificazione di β -cellule proliferanti e β -cellule mature nelle isole di Langerhans, n. 3, pp. 176-177.

Sviluppo e validazione di un algoritmo di "deep learning" per il rilevamento della retinopatia diabetica nelle fotografie del fondo oculare della retina, n. 4, pp. 395-396.

La sintesi degli acidi grassi configura la membrana plasmatica per l'infiammazione nel diabete, n. 4, pp. 397-398.

Volume 29, 2017

Utilizzo "domiciliare" di un pancreas bionico biormonale rispetto alla tradizionale terapia con microinfusore in adulti con diabete mellito tipo 1: studio multicentrico randomizzato crossover, n. 1, pp. 65-66.

Studio di "epigenome-wide association" (EWAS) dell'indice di massa corporea e effetti avversi dell'adiposità, n. 1, pp. 67-68.

Associazione del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 insorto in giovane età con le complicanze diagnostiche durante l'adolescenza e l'età adulta, n. 2, pp. 182-183.

I miRNA circolanti prodotti dal tessuto adiposo regolano l'espressione genica in altri tessuti, n. 2, pp. 184-185.

Diabete mellito, microalbuminuria e malattia cardiaca subclinica: identificazione e follow-up di pazienti a rischio di scompenso cardiaco, n. 3, pp. 289-290.

Effetti di un intervento intensivo sullo stile di vita sul controllo glicometabolico in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: studio clinico randomizzato e controllato, n. 3, pp. 291-292.

ACE inibitori e statine in adolescenti affetti da diabete di tipo 1, n. 4, pp. 442-443

L'RNA circolare non codificante HIPK3 (circHIPK3) media la disfunzione vascolare retinica nel diabete mellito, n. 4, pp. 444-445

ORGANIZZAZIONE E GESTIONE DELL'ASSISTENZA DIABETOLOGICA a cura di R. Trevisan

Volume 26, 2014

Nota di commento congiunta della Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia sui nuovi piani terapeutici per le incretine, n. 1, pp. 54-56.

LA VITA DELLA SID

Volume 26, 2014

20° Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Gardone Riviera (BS), 3-4 ottobre 2014

La comorbidità nel paziente diabetico: nuove competenze per il diabetologo, *Un mondo sommerso: le complicanze del diabete mellito*, n. 4, pp. 249-265.

Volume 27, 2015

Congresso Congiunto SID-AMD Sezioni Regionali Veneto-Trentino-Alto Adige, 22 novembre 2014, Policlinico G.B. Rossi, Verona, n. 1, pp. 83-90.

XVI Riunione Scientifica Annuale Regionale SID-AMD Regione Sardegna, Cagliari, 12-13 dicembre 2014, n. 1, pp. 91-98.

Ricordo del professor Gian Michele Molinatti, n. 2, p. 156. Documenti societari, n. 2, pp. 157-165.

Congresso Interassociativo SID-AMD Toscana, 13 dicembre 2014, Centro Congressi Grand Hotel Villa Cappugi, Pistoia, n. 2, pp. 166-176.

Documenti societari, n. 3, pp. 242-246.
 Congresso Regionale SID – Sezione Piemonte e Valle d'Aosta, 20 giugno 2015, Torino, n. 3, pp. 247-250.
 21° Congresso Interassociativo AMD-SID, Lombardia, 2-3 ottobre 2015, Corte Franca (BS), n. 3, pp. 251-268.
 Ricordo del professor Pietro Polosa, n. 4, p. 334.
 Documenti societari, n. 4, pp. 334-336.
 Gruppo di Studio SID “Medicina rigenerativa in ambito diabetologico”, n. 4, pp. 337-357.

Volume 28, 2016

Un saluto di commiato dal Presidente Bonora al termine del suo mandato, n. 1, pp. 75-76.
 Società Italiana di Diabetologia, Position Statement sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia, n. 1, pp. 77-106.
 Congresso Regionale SID-AMD, Reggio Calabria, 20-21 novembre 2015, n. 1, pp. 107-113.
 Congresso Regionale Interassociativo AMD-SID-FTD Toscana, 12 dicembre 2015, Livorno, n. 1, pp. 114-122.
 Lettera di insediamento del Presidente della SID Giorgio Sesti, n. 2, p. 183.
 Regolamento per la pubblicazione e la stampa di documenti ufficiali societari, n. 2, p. 184.
 Regolamento Gruppo Giovani in Diabetologia (GID), n. 2, p. 185.
 Position Statement su “Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia” della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA), n. 2, pp. 186-212.
 Position Statement su “Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali” della Società Italiana di Diabetologia (SID), n. 3, pp. 178-189.
 Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia (Revisione e aggiornamento 2015 della versione 2013 a cura del Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari del Diabete della Società Italiana di Diabetologia), n. 3, pp. 190-231.
 22° Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, 7-8 ottobre 2016, Coccaglio (BS), n. 3, pp. 232-256.
 Lettera del Presidente della SID, n. 4, pp. 399-402.
 Position Statement su Insuline biosimilari e antidiabetici generici, n. 4, pp. 403-409.
 La chetoacidosi diabetica. Documento di Consenso, n. 4, pp. 410-435.

Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID. Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali, n. 4, pp. 436-449.
 Documento congiunto AMD-SID-SIdP. Diabete e Parodontite, n. 4, pp. 450-458.
 Congresso Regionale SID-AMD Sez. Veneto Trentino-Alto Adige, 26 novembre 2016, Asolo (TV), n. 4, pp. 459-465.

Volume 29, 2017

Predizione genetica delle forme comuni di diabete mellito e delle sue complicanze croniche, R. Buzzetti, S. Prudente, M. Copetti, M. Dauriz, S. Zampetti, M. Garofalo, G. Penno, V. Trischitta, n. 1, pp. 69-94.
 Position Statement su “Allergie, intolleranze alimentari e terapia nutrizionale dell'obesità e delle malattie metaboliche”. Coord. intersocietario SID, AMD, ADI, AN-DID, SIO, SINU, SINUPE, R. Giacco, B. Paolini, S. Leotta, E. Troiano, E. Verducci, M. Caroli, n. 2, pp. 186-208.
 Attività fisica nella gravidanza di donne con diabete. Gruppi di studio interass. “SID-AMD” Diabete e Gravidanza ed Attività Fisica, N. Di Biase, S. Balducci, C. Lencioni, A. Bertolotto, A. Tumminia, R. Dodesini, B. Pintaudo, T. Marcone, E. Vitacolonna, A. Napoli, n. 2, pp. 209-222.
 Position statement: diabete e chirurgia bariatrica, Società Italiana di Diabetologia - Società Italiana Obesità - Società Italiana Chirurgia Bariatrica, F. Leonetti; L. Busetto; N. Di Lorenzo, n. 3, pp. 293-299.
 Position statement: personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2, Società Italiana di Gerontologia - Geriatria e Società Italiana di Diabetologia, R. Antonelli Incalzi, N. Ferrara, S. Maggi, G. Paolisso, G. Vendemiale; E. Bonora, A. Giaccari, G. Perseghin, F. Purrello, G. Sesti, R. Miccoli, n. 3, pp. 300-341.
 Congresso Interassociativo AMD-SID, Sez. Lombardia, Coccaglio (BS), 6-7 ottobre 2017
 La diabetologia tra clinica, ricerca, innovazione e management nel percorso di cura, n. 3, pp. 342-367.

SUPPLEMENTI

Supplemento I, n. 1 maggio 2014. Abstracts, 25° Congresso Nazionale SID, Bologna, 28-31 Maggio 2014.
 Supplemento I, n. 1 maggio 2016. Abstracts, 26° Congresso Nazionale SID, Rimini, 4-7 Maggio 2016.
 Supplemento al vol. 29, n. 3 ottobre 2017, Trattamento delle complicanze cardio-nefro-vascolari associate al

diabete tipo 2, *Giorgio Sesti*, Introduzione; *Angelo Avogaro*, Approccio fisiopatologico del legame fra le complicanze micro e macrovascolari; *Giuseppina T. Russo*, Implicazioni cliniche dei risultati cardiovascolari e renali dei CVOTs: dobbiamo tener conto del genere?

Supplemento al vol. 29, n. 4 dicembre 2017, La terapia combinata insulina-analoghi del GLP1, *Cristina Bianchi*, *Stefano Del Prato*; Percezioni del controllo del diabete e delle barriere al suo raggiungimento: il punto di vista delle persone con diabete e degli operatori sanitari, *Antonio Nicolucci*.