

LA RICERCA IN ITALIA

RESTORATION OF CARDIOMYOCYTE
FUNCTIONAL PROPERTIES BY
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKADE
IN DIABETIC RATS

L. Raimondi, P. De Paoli,
E. Mannucci, G. Lonardo,
L. Sartiani, G. Banchelli, R. Pirisino,
A. Mugelli, E. Cerbai

Dipartimento di Farmacologia
Preclinica e Clinica, Università di
Firenze

Diabetes 53: 1927-1933, 2004

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il cuore e in generale il sistema cardiovascolare sono bersagli importanti della patologia diabetica. Molti dei pazienti diabetici sviluppano cardiopatia, associata a modificazioni strutturali e funzionali (metaboliche ed elettriche) del muscolo cardiaco. La ricerca si era prefissa di indagare i meccanismi attraverso cui ciò avviene, e se una classe di farmaci importanti nella prevenzione cardiovascolare come gli antagonisti per i recettori dell'angiotensina-2, in particolare il losartan, fosse in grado di svolgere un ruolo protettivo.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È noto da tempo che le miocellule del cuore diabetico modificano le loro proprietà elettriche, in particolare la fase denominata ripolarizzazione, evento che esita in un prolungamento dell'intervallo QT nel tracciato elettrocardiografico. Sia la dispersione sia il prolungamento della ripolarizzazione ventricolare sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di aritmie cardiache, in grado di determinare sincope e morte improvvisa nei pazienti. È d'altra parte noto che i pazienti diabetici hanno un rischio di mortalità per eventi cardiovascolari 3 volte superiore a quello del resto della popolazione. Quello che risultava inspiegabile, e che rimane tuttora da approfondire, è perché una malattia metabolica determini queste modificazioni sull'elettrogenesi cardiaca: qual è il nesso tra i due fenomeni? Per rispondere a questa domanda abbiamo impiegato un modello animale di diabete, molto ben caratterizzato, e abbiamo misurato sia il metabolismo sia l'elettrogenesi delle cellule cardiache, con un approccio integrato che non era mai stato applicato. La seconda domanda che ci siamo posti è se fosse possibile revertire contemporaneamente sia le alterazioni metaboliche sia quelle elettrofisiologiche con losartan.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le miocellule cardiache dei ratti diabetici presentano due alterazioni: un prolungamento marcato della fase di ripolarizzazione, attribuibile alla riduzione selettiva di una corrente del potassio in uscita, e un deficit nell'incorporazione del glucosio, dovuta in particolare alla riduzione nell'espressione/funzione della proteina trasportatrice modulata da ormoni (insulina) e neurotrasmettitori (catecolamine). Queste alterazioni sono strettamente correlate: maggiore è l'inibizione dell'uptake di glucosio, maggiore è la riduzione delle correnti di potassio e il prolungamento della ripolarizzazione. Il pretrattamento con losartan normalizza entrambe le alterazioni funzionali, riportando i valori misurati nei ratti diabetici ai livelli dei ratti normoglicemici.

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

Le nostre osservazioni hanno messo in evidenza che esiste una relazione precisa tra alterazioni metaboliche ed elettrofisiologiche nella miocellula diabetica; dalla comprensione dei meccanismi molecolari di tale relazione potrebbe quindi scaturire un nuovo approccio terapeutico nel trattamento delle complicanze cardiovascolari di questa importante malattia. Un primo tassello a questo percorso è venuto dalla dimostrazione che il losartan è in grado di normalizzare entrambe le alterazioni, suggerendo quindi che l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina costituisca una tappa fondamentale tra diabete e complicanze cardiovascolari.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sono in corso ricerche mirate a definire i meccanismi molecolari delle azioni del losartan ed eventuali differenze di genere (maschile e femminile) sia nell'incidenza/gravità nelle alterazioni cardiache diabetico-dipendenti sia nell'effetto del farmaco.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La ripercussione immediata e diretta è sull'uso degli antagonisti per i recettori dell'angiotensina-2 nel diabete di tipo 2 (e possibilmente di tipo 1). È noto che questi farmaci hanno effetti prognostici favorevoli nei pazienti diabetici e ipertesi per quel che concerne le complicanze a carico del rene. Questi risultati suggeriscono un possibile beneficio derivante dall'uso di questi farmaci anche alla prevenzione di altre complicanze cardiovascolari, in particolare alla morte improvvisa cardiaca.

NORMALIZZAZIONE DELLA PULSATILITÀ DELL'ADIPONECTINA IN DONNE AFFETTE DA OBESITÀ MORBIDGENA DOPO CALO PONDERALE

M Calvani, A Scarfone, L Granato, E Valera Mora, G Nanni*, M Castagneto*, AV Greco, M Manco, G Mingrone

Dipartimento di Medicina Interna e *Chirurgia, CNR Centro di Fisiopatologia dello Shock, Università Cattolica, Roma

Diabetes 53: 939-947, 2004

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio ha indagato l'effetto del calo ponderale sul ritmo circadiano di adiponectina, insulina e cortisolo in sette giovani donne affette da grave obesità.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il tessuto adiposo agisce da organo endocrino, secernendo pulsatamente ormoni diversi tra cui l'adiponectina. Non è noto l'effetto del calo ponderale sulla ritmicità e pulsatilità di tale ormone.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il calo ponderale, ottenuto con la chirurgia bariatrica, induce la normalizzazione della sensibilità all'insulina, la significativa riduzione dei valori a digiuno di glicemia, insulina, acidi grassi liberi e leptina; l'aumento dell'adiponectina; la normalizzazione del profilo lipidico. L'adiponectina correla negativamente con la leptina. Determinanti significativi delle concentrazioni di adiponectina sono l'insulina, la sensibilità all'insulina e la massa grassa. Il calo ponderale induce la normalizzazione della secrezione di adiponectina e di insulina. La secrezione dell'adiponectina nelle 24 ore aumenta significativamente mentre quella dell'insulina si riduce. Al contempo, si osservano l'aumento della pulsatilità di entrambi gli ormoni e nessuna variazione né della secrezione né della pulsatilità del cortisolo. Le fluttuazioni dell'insulina influenzano il ritmo dell'adiponectina nella misura del 55% nelle obese e del 70% nelle post-obese. Esse riflettono l'andamento delle fluttuazioni di adiponectina con un intervallo temporale di 2 minuti nelle pazienti obese e di 60 minuti nelle pazienti dopo il calo ponderale.

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

Lo studio ha dimostrato come il calo ponderale, e soprattutto la riduzione di massa grassa, possano indurre la normalizzazione della secrezione di adiponectina.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio dei meccanismi che regolano la funzione "endocrina" del tessuto adiposo, l'interazione di ormoni e citochine adipocitari con altri ormoni e la loro influenza nei diversi processi metabolici sono spunto ulteriore alla ricerca.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il calo ponderale induce il miglioramento non solo dei noti fattori di rischio cardiovascolare, tra cui la ridotta sensibilità insulinica, ma anche la normalizzazione della secrezione di adiponectina.

I LIVELLI PLASMATICI DI ADIPONECTINA CORRELANO CON IL METABOLISMO LIPIDICO INDIPENDENTEMENTE DALLA MASSA GRASSA. EVIDENZE DA STUDI DI ASSOCIAZIONE E DI INTERVENTO

R Baratta, S Amato, C Degano, MG Farina, G Patanè, R Vigneri, L Frittitta

Divisione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Ospedale Garibaldi, Università di Catania

J Clin Endocrinol Metab 89(6): 2665-2671, 2004

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare il ruolo dell'adiponectina nella modulazione della sensibilità insulinica e del metabolismo lipidico mediante uno studio osservazionale e di intervento.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'adiponectina ha azione antiaterogena e antidiabetica. Bassi livelli plasmatici di adiponectina, presenti nei soggetti obesi e insulino-resistenti, predicono l'insorgenza del diabete tipo 2. Non è del tutto chiaro se l'influenza dell'adiponectina sulla sensibilità insulinica e sul profilo lipidico sia diretta o secondaria all'entità e alla distribuzione della massa grassa nell'individuo.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo studiato 242 soggetti non diabetici con ampia distribuzione del BMI (studio di associazione). Novantacinque pazienti con obesità grave sono stati valutati prima e 6-12 mesi dopo chirurgia bariatrica (studio di intervento). Le concentrazioni plasmatiche di adiponectina erano più elevate nelle donne rispetto agli uomini e nei soggetti non obesi rispetto agli obesi, e correlavano negativamente con il BMI, la circonferenza vita e la leptinemia (utilizzata come indice di massa grassa). I livelli plasmatici di adiponectina erano significativamente correlati con la sensibilità insulinica, i livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi, e tale associazione era indipendente dalla massa grassa e, nel caso dei lipidi, anche dalla sensibilità insulinica.

Nello studio di intervento, l'adiponectina plasmatica aumentava significativamente dopo dimagrimento (16%) e tale aumento era correlato al miglioramento dei lipidi circolanti, ma non della sensibilità insulinica. Inoltre, l'effetto dell'incremento di adiponectinemia sul profilo lipidico era indipendente dall'entità del decremento ponderale.

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

I livelli plasmatici di adiponectina correlano con il grado di sensibilità insulinica e con i lipidi circolanti, indipendentemente dalla massa grassa dell'individuo. L'effetto sui lipidi inoltre è indipendente dal grado di sensibilità insulinica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare i meccanismi molecolari che determinano l'effetto dell'adiponectina sui lipidi tissutali e plasmatici.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il dosaggio dell'adiponectinemia potrebbe essere utile per identificare soggetti con elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, indipendentemente dall'entità della massa grassa dell'individuo. Un'eventuale terapia con adiponectina potrebbe migliorare il profilo del rischio cardiovascolare dei soggetti con bassi livelli circolanti dell'ormone.

PROFILO DELLA TRIGLICERIDEMIA POST-PRANDIALE IN UNA POPOLAZIONE NON SELEZIONATA DI PAZIENTI DIABETICI TIPO 2

C Iovine, O Vaccaro, A Gentile, G Romano*, F Pisanti*, G Riccardi, AA Rivellese

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II Napoli; *ASL Napoli 4, Regione Campania

Diabetologia 47(1): 19-22, 2004

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare il profilo post-prandiale dei TG in una popolazione non selezionata di pazienti diabetici tipo 2 nelle loro condizioni di vita abituali.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La trigliceridemia (TG) post-prandiale è considerata un fattore di rischio cardiovascolare importante nei pazienti con diabete tipo 2. In generale i TG post-prandiali sono stati valutati in risposta a stimoli standard (pasto molto ricco in grassi), condizioni molto lontane da quelle abituali.

Sintesi dei risultati ottenuti

La trigliceridemia dei pazienti diabetici è risultata essere 197 mg/dL a digiuno, si è ridotta prima di pranzo per poi aumentare, raggiungendo il massimo valore 3 ore dopo pranzo e mantenersi a valori elevati fino al pasto successivo. Il 61% dei pazienti con valori di TG a digiuno ≤ 150 mg/dL ha presentato 3 ore dopo pranzo TG >150 mg/dL e la metà di essi non è ritornata ai valori basali prima del pasto successivo.

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

Nei pazienti diabetici tipo 2 il picco dei TG post-prandiali si ha 3 ore dopo il pasto. Valori di TG a digiuno ≤ 150 mg/dL non sempre sono un buon indice di una trigliceridemia post-prandiale accettabile dal punto di vista del rischio cardiovascolare.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare gli effetti di interventi sia di tipo farmacologico sia di tipo non farmacologico sui livelli dei trigliceridi anche in fase postprandiale al fine di ridurre il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Nei pazienti diabetici tipo 2 potrebbe essere indicato effettuare una valutazione dei TG 3 ore dopo il pasto per valutare meglio il loro profilo di rischio cardiovascolare.

ESCREZIONE URINARIA DI ALBUMINA IN SOGGETTI DIABETICI CON INFARTO MIocardico ACUTO: ASSOCIAZIONE CON LA MORTALITÀ A 3 ANNI

G Berton, R Cordiano*, R Palmieri*, R De Toni**, GL Guarnieri, P Palatini**

Dipartimento di Medicina Interna e Cardiologia, Ospedale di Conegliano; *Dipartimento di Medicina Interna e Cardiologia, Ospedale di Adria; **Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

Diabetologia 47: 1511-1518, 2004

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Scopo dello studio è stato di valutare il valore prognostico dell'escrezione urinaria di albumina per la mortalità a tre anni in soggetti diabetici *versus* soggetti non diabetici subito dopo ricovero per infarto miocardico acuto.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È stato dimostrato che l'infarto miocardico comporta un aumento della concentrazione urinaria di albumina nei giorni immediatamente successivi all'evento, ma il significato clinico della microalbuminuria nel postinfarto non è ben noto.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nei soggetti diabetici l'albuminuria rilevata nella settimana seguente all'infarto è risultata marcatamente più elevata che in un gruppo di soggetti diabetici di controllo. Inoltre, nei soggetti diabetici infartuati la prevalenza di microalbuminuria è risultata maggiore rispetto a un gruppo di pazienti infartuati non diabetici di pari età e sesso. Tra i pazienti normoalbuminurici la mortalità è stata dell'11,6% nei non diabetici e del 33,8% nei diabetici. Tra i pazienti con microalbuminuria la mortalità è risultata molto più elevata sia nei diabetici (68,0%) sia nei non diabetici (74,3%). In un modello di Cox multivariato, la microalbuminuria ($p < 0,0001$) e il diabete ($p = 0,01$) sono risultati entrambi associati a un incremento della mortalità.

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

Questi dati indicano che la microalbuminuria è un potente marker predittivo di mortalità sia nei soggetti diabetici sia nei non diabetici e che l'albuminuria dovrebbe essere sempre valutata nei primi giorni dopo l'infarto per una più precisa stratificazione prognostica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verificare se la riduzione dell'albuminuria nel postinfarto consente di migliorare la prognosi.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La determinazione della microalbuminuria dovrebbe diventare un esame routinario nella prima settimana dopo l'infarto.

FACTORS ASSOCIATED WITH PROGRESSION TO MACROALBUMINURIA IN MICROALBUMINURIC TYPE 1 DIABETIC PATIENTS: THE EURODIAB PROSPECTIVE COMPLICATIONS STUDY

F Giorgino, L Laviola, P Cavallo Perin*, B Solnica**, J Fuller***, N Chaturvedi^o

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Bari; *Medicina Interna, Università di Torino; **Clinical Biochemistry, Collegium Medium Jagiellonian University, Cracovia; ***University College, Londra; ^oImperial College, Londra

Il lavoro è il frutto di uno studio multicentrico, che ha visto il coinvolgimento di 31 centri in 16 Paesi europei

Diabetologia 47: 1020-1028, 2004

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Identificazione di fattori di rischio per la progressione da microalbuminuria a macroalbuminuria in pazienti con diabete mellito tipo 1.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Nei pazienti con diabete mellito tipo 1 la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria è un segnale di aumentato rischio di morbilità e mortalità, per cause renali e cardiovascolari. Tuttavia, non sono noti i fattori che predispongono all'evoluzione della microalbuminuria.

Sintesi dei risultati ottenuti

La progressione da micro- a macroalbuminuria (14% dei pazienti in 7 anni) si è osservata nei diabetici che all'inizio mostravano HbA_{1c} più alta, valori più elevati di AER, e maggior peso corporeo. La regressione da micro- a normoalbuminuria (50% in 7 anni) è invece avvenuta nei pazienti con minor durata di diabete, livelli inferiori di AER, minore incidenza di neuropatia periferica e minore accumulo di tessuto adiposo viscerale, indicato da valori più bassi di rapporto vita-fianchi.

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

L'evoluzione da micro- a macroalbuminuria non è un percorso obbligato; anzi, lo studio documenta la possibilità di regressione a valori normali di AER.

Il compenso metabolico, indicato dai valori di HbA_{1c}, si conferma come un elemento importante predittivo della progressione delle complicanze microvascolari nel diabete tipo 1.

I livelli di albumina urinaria e l'accumulo di tessuto adiposo, specie quello viscerale, sono marcatori addizionali di rischio di evoluzione negativa della nefropatia diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Identificazione di nuovi marker di danno renale, più specifici per la definizione del rischio di progressione.

Approfondimento della relazione tra tessuto adiposo viscerale e nefropatia diabetica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Si conferma la necessità di perseguire in maniera decisa gli obiettivi di compenso glicometabolico nel diabetico di tipo 1. Nella valutazione del rischio di progressione della nefropatia, particolare attenzione va posta ai livelli iniziali di AER e alla presenza di obesità addominale.