

La Ricerca in Italia

Il grado di tolleranza ai carboidrati è negativamente associato al livello di cellule progenitrici circolanti

Fadini GP¹, Pucci L², Vanacore R², Baesso I¹, Penno G², Balbarini A², Di Stefano R², Miccoli R², de Kreutzenberg S¹, Coracina A¹, Tiengo A¹, Agostini C¹, Del Prato S², Avogaro A¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova; ²Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa

Diabetologia 2007;50:2156-63

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Individui con alterazioni minori del metabolismo dei carboidrati (IFG e IGT) hanno un rischio di malattia cardiovascolare maggiore rispetto alla popolazione generale, anche se inferiore rispetto ai soggetti affetti da diabete mellito. Le cellule progenitrici circolanti contribuiscono all'omeostasi vascolare e il loro livello rappresenta un biomarker di rischio cardiovascolare.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il livello delle cellule progenitrici è ridotto in presenza di diabete mellito tipo 2. Tale alterazione potrebbe avere un ruolo nel danno endoteliale e spiegare l'elevato rischio cardiovascolare in questa popolazione. Tuttavia non erano noti dati sulle cellule progenitrici in condizioni di prediabete (IFG e IGT).

Sintesi dei risultati ottenuti

Il livello delle cellule CD34+ (progenitrici generiche) e CD34+KDR+ (progenitrici endoteliali) è stato determinato in 219 soggetti che andavano incontro a una curva da carico orale di glucosio (OGTT). Sia la glicemia a digiuno sia la glicemia post-OGTT erano significativamente associate in modo negativo al livello delle cellule progenitrici CD34+ e CD34+KDR+. Per la glicemia post-OGTT tale correlazione risultava indipendente da tutte le possibili covariate. Nei soggetti con IGT si osservava una riduzione significativa delle cellule progenitrici CD34+ rispetto ai soggetti con normale metabolismo dei carboidrati. Il livello di entrambi i tipi di cellule era significativamente ridotto nei soggetti con diabete mellito.

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

Abbiamo dimostrato che alterazioni quantitative nel livello delle cellule progenitrici circolanti è rilevabile precocemente nella storia naturale del diabete mellito tipo 2. Tale alterazione riguarda prevalentemente le cellule progenitrici generiche (CD34+) mentre le progenitrici endoteliali (CD34+KDR+) si riducono tardivamente, in presenza di diabete.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare se il livello delle cellule progenitrici in soggetti non diabetici o con prediabete predice la progressione verso il diabete tipo 2.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La riduzione del livello delle cellule progenitrici può indicare un maggiore rischio cardiovascolare. Inoltre, se tale parametro si rivelasse un predittore indipendente di progressione verso il diabete tipo 2, esso potrebbe essere usato nella pratica clinica per ottimizzare gli interventi di prevenzione.

La funzionalità vascolare nei portatori della variante apolipoproteica apoA-IMilano è normale nonostante i ridotti livelli plasmatici di HDL

Gomaschi M¹, Baldassarre D^{1,2}, Amato M², Eligini S¹, Conca P¹, Sirtori CR¹, Franceschini G¹, Calabresi L¹

¹Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Perché i portatori dell'apoA-IMilano sono protetti dalle malattie cardiovascolari nonostante il quadro lipidico pro-aterogeno, caratterizzato da livelli plasmatici di colesterolo HDL (HDL-C) molto ridotti?

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'azione ateroprotettiva delle HDL si esplica non solo promuovendo il trasporto del colesterolo dalla parete arteriosa al fegato, ma anche preservando una corretta omeostasi endoteliale. Non è mai stata valutata la funzionalità endoteliale nei portatori dell'apoA-IMilano.

Sintesi dei risultati ottenuti

I portatori dell'apoA-IMilano non mostrano segni di disfunzione endoteliale, quali la compromissione della risposta vasodilatatoria endotelio-dipendente e l'aumento

degli Studi di Milano;
²Centro Cardiologico Monzino,
 IRCCS, Milano
 Circulation 2007;116:2165-72

dei livelli plasmatici di molecole di adesione cellulare, tipicamente riscontrabili in soggetti con ridotti livelli di HDL-C. La preservata funzionalità endoteliale è dovuta all'elevata capacità delle HDL dei portatori di inibire l'espressione di molecole di adesione e di promuovere la produzione di ossido nitrico nelle cellule endoteliali.

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

I portatori dell'apoA-IMilano sono protetti dalle malattie cardiovascolari anche grazie all'elevata capacità delle HDL di preservare una corretta omeostasi endoteliale.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Comprensione delle caratteristiche di struttura e composizione delle HDL dei portatori dell'apoA-IMilano responsabili dell'aumentata funzionalità.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Almeno in condizioni geneticamente determinate, la concentrazione plasmatica di HDL-C non è di per sé sufficiente a predire in modo accurato il rischio cardiovascolare individuale, ma necessita dell'integrazione con parametri di funzionalità delle stesse HDL.

La salassoterapia migliora la sensibilità insulinica e la secrezione, riducendo il contenuto marziale epatico in portatori di mutazioni del gene dell'emocromatosi

Equitani F¹, Fernandez-Real JM²,
 Menichella G¹, Koch M³,
 Calvani M⁴, Nobili V⁵, Mingrone G⁴,
 Manco M⁵

¹UOS di Medicina Trasfusionale,
 Ospedale San Filippo Neri, Roma;
²Unità di Endocrinologia,
 Diabetologia e Nutrizione,
 Università di Girona, Spagna;
³UOS di Epatologia,
 Ospedale San Filippo Neri, Roma;
⁴Dipartimento di Medicina Interna,
 Università Cattolica, Roma;
⁵UOC di Epatologia, Ospedale
 Bambino Gesù, Roma

Diabetes Care 2008;31:3-8

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il fine dello studio era valutare l'interazione *in vivo* tra metabolismo marziale e insulinico, e in particolare l'impatto clinico della normalizzazione del bilancio marziale sulla sensibilità insulinica, sulla secrezione, e in genere sulla sindrome metabolica, anche con riferimento alla necro-infiammazione epatica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Recenti studi in pazienti con doppia mutazione del gene dell'emocromatosi o in modelli murini della malattia suggerivano un significativo danno della beta cellula quale causa determinante di diabete mellito associato a emocromatosi. Al contrario, studi condotti in volontari, sani, donatori abituali di sangue, e in diabetici suggerivano un effetto positivo della deplezione marziale sulla sensibilità insulinica.

Sintesi dei risultati ottenuti

In una popolazione di pazienti omo- ed eterozigoti per mutazioni del gene dell'emocromatosi, normotolleranti o diabetici, abbiamo osservato come la normalizzazione del bilancio marziale possa indurre, in un follow-up di due anni, il miglioramento della funzione secretoria del pancreas, della sensibilità insulinica, del quadro lipidico e della funzione epatica. La riduzione del contenuto epatico di ferro si associava al miglioramento istologico della necro-infiammazione. Nei pazienti diabetici si osservava, altresì, anche un miglioramento significativo dell'emoglobina glicosilata.

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

Lo studio ha consentito di verificare in maniera sistematica in quale misura il sovraccarico marziale possa influire sul metabolismo insulinico e sulle componenti della sindrome metabolica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

I risultati dello studio necessitano di validazione in popolazione più ampia e con un follow-up più lungo.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La valutazione del bilancio marziale e di un eventuale sovraccarico dovrebbe essere inserita come procedura di screening del paziente dismetabolico e soprattutto diabetico per individuare quei pazienti che possono trarre beneficio dalla ferredesplezione.